
ویراست دهم


ابوالعباس ۲۰۲۲

ایمونولوژی
سلولی و مولکولی

ترجمه:

دکتر ماهرو میراحمدیان

استاد گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سمیرا رجائی

دانشیار گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

امیرحسین منصورآبادی - مونا صادق‌الوعد - دکتر محمدجواد موسوی

معصومه علی‌محمدی - مهسا تقوی

بسم الله الرحمن الرحيم

ویراست دهم

سال ۲۰۲۲

ایمونولوژی سلولی و مولکولی

Abul K. Abbas
Andrew H. Lichtmam
Shiv Pillai

ترجمه:

دکتر ماهرو میراحمدیان

استاد گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سمیرا رجائی

دانشیار گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

امیرحسین منصورآبادی، مونا صادق الوعد

دکتر محمدجواد موسوی، معصومه علی‌محمدی، مهسا تقوی

سرشناسه : عباس، ابول ک.
.Abbas, Abul K

عنوان و نام پدیدآور : ایمونولوژی سلولی و مولکولی ابوالعباس ۲۰۲۲/ [ابول ک. عباس، اندرو اچ. لیچمن، شیو پیلای]؛ ترجمه ماهرو میراحمدیان...[و دیگران].

مشخصات نشر : تهران: آرتین طب، ۱۴۰۰.

مشخصات ظاهری : ۸۴۴ ص.: مصور، جدول.

شابک : ۹۷۸-۶۲۲-۲۹۳-۱۸۶-۵

وضعیت فهرست نویسی : فیپا

یادداشت : ترجمه ماهرو میراحمدیان، سمیرا رجائی، امیرحسین منصورآبادی، مونا صادق‌الوعد، محمدجواد موسوی، معصومه علی‌محمدی، مهسا تقوی.

یادداشت : عنوان اصلی: Cellular and molecular immunology, 10th ed., 2022.

یادداشت : نمایه.

موضوع : ایمنی سلولی

موضوع : Cellular immunity

موضوع : ایمنی‌شناسی مولکولی

موضوع : Molecular immunology

موضوع : پادگن‌ها — جنبه‌های ایمنی

موضوع : Antigens — Immunology

شناسه افزوده : لیچمن، اندرو اچ.

شناسه افزوده : Lichtman, Andrew H.

شناسه افزوده : پیلای، شیو

شناسه افزوده : Pillai, Shiv

شناسه افزوده : میراحمدیان، ماهرو، مترجم.

رده بندی کنگره : QH۱۸۵/۵

رده بندی دیویی : ۶۱۶/۰۷۹

شماره کتابشناسی ملی : ۸۵۱۷۸۲۹

اطلاعات رکورد کتابشناسی : فیپا



نام کتاب: **ایمونولوژی سلولی و مولکولی ابوالعباس ۲۰۲۲**

ترجمه: دکتر ماهرو میراحمدیان ـ دکتر سمیرا رجائی
امیرحسین منصورآبادی – مونا صادق‌الوعد – دکتر محمدجواد موسوی
معصومه علی‌محمدی – مهسا تقوی

ناشر: انتشارات آرتین طب

حروفچینی و صفحه‌آرایی: محمد بهمنی

نوبت چاپ: اول ـ ۱۴۰۰

تیراژ: ۱۰۰ جلد

لیتوگرافی: ندای دانش

چاپ: محمد

صحافی: محمد

شابک دوره: ۹۷۸-۶۲۲-۲۹۳-۱۸۶-۵

بها: 350000 ایمونو تومان

مرکز پخش:
تهران ـ بلوار کشاورز ـ خیابان ۱۶ آذر ـ پلاک ۶۸
طبقه سوم ـ انتشارات آرتین طب **تلفن: ۸۸۹۷۱۴۰۰**

مقدمه

به نام خداوند جان و خرد　　　کزین برتر اندیشه برنگذرد

سپاس و ستایش به درگاه ایزد یکتا که توفیق عنایت فرمود تا ترجمه ویراست دهم کتاب ایمونولوژی سلولی و مولکولی تألیف پروفسور ابول ک. عباس استاد دانشگاه کالیفرنیا را همانند ویراست‌های دوم تا نهم تقدیم دانش‌پژوهان نمایم. شایان ذکر است ترجمه ویراست نهم این کتاب (۲۰۱۸) به عنوان کتاب سال جمهوری اسلامی ایران مورد تقدیر و اهداء لوح از وزارت فرهنگ و ارشاد اسلامی قرار گرفت.

کتاب حاضر ترجمه ویراست دهم کتاب ایمونولوژی سلولی و مولکولی شامل تجدید نظرهای اساسی درباره پیشرفت‌های علمی اخیر ایمونولوژی و کاربردهای آن می‌باشد و همانند ویراست‌های قبلی تمرکز بر روی مفاهیم و دستاوردهای علمی جدید بوده است و بسیاری از فصول جهت شفافیت و دقت بیشتر و با افزودن مطالب جدید بازنویسی گردیده بدون آن که حجم کتاب افزایش یابد.

رویکرد ایمونولوژی نوین حرکت به فراسوی اصول پایه مکانیسم‌های پاسخ‌های ایمنی است تا این اصول را برای درک مکانیسم پیدایش و درمان بیماری‌ها به کار برد. تحول در درمان‌های ایمونولوژیک طی ۲۰ سال اخیر شگفت‌انگیز بوده زیرا علوم پایه به بلوغ نسبی رسیده و مکانیسم‌های فعالسازی و تنظیم ایمنی روشن گردیده‌اند و ارتباط میان علوم پایه و پزشکی بالینی را نمایان ساخته و انجام ایمونوتراپی‌های جدید در سرطان‌ها گسترش یافته است.

به گفته مؤلف همزمان با نگارش این کتاب پاندمی SARS CoV-2 در سراسر دنیا گسترش یافت و دانش ایمونولوژی از اهمیت بسزایی در مقابله با این چالش برخوردار است و ایمونولوژیست‌ها در خط مقدم برای یافتن فرآیند ایجاد بیماری توسط ویروس، روش‌های درمانی و تولید واکسن‌های مؤثر قرار دارند.

در این ویراست همچنین مفاهیم پایه جهت شناخت بیشتر به روزرسانی شده است؛ برای مثال درک عمل ماکروفاژهای مقیم بافت، زیر رده‌های سلول‌های T خاطره‌ای و مکانیسم‌هایی که به وسیله آن اینفلامازوم‌ها و حسگرهای اسید نوکلئیک پاسخ‌های ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند و نیز توالی وقایع پاسخ آنتی‌بادی‌های وابسته به سلول‌های T و چگونگی گریز تومور از حملات سیستم ایمنی و غلبه بر آن شرح داده شده است. از سوی دیگر هر فصل طوری نگارش شده که مستقل از سایر فصول قابل خواندن و درک باشد، مفاهیم پایه به روزرسانی شده و تمام شکل‌ها بازنگری و اشکال جدید نیز اضافه شده‌اند.

ترجمه این کتاب که توسط اینجانب و همراهی سرکار خانم دکتر رجائی و با همکاری دانشجویان دکترای تخصصی ایمونولوژی خانم‌ها و آقایان: امیرحسین منصورآبادی، مونا صادق‌الوعد، دکتر محمدجواد موسوی، معصومه علی‌محمدی و مهسا تقوی به انجام رسیده است، از زحمات بسیار زیادی برخوردار بوده است، به خصوص در زمانی که پاندمی کرونا که توسط ویروس SARS CoV-2 در سال ۲۰۱۹ در کشور چین مشاهده گردید و به نام COVID-19 نامیده شد و سراسر جهان را فراگرفت و میلیون‌ها انسان در تمامی دنیا و نیز در کشور عزیزمان ایران بر اثر ابتلا به این بیماری جان باختند.

در اینجا لازم می‌دانم به روح پرفتوح شهدای سلامت که جان خود را در راه خدمت به بیماران فدا نمودند درود و سپاس بفرستیم.

از آنجایی که این بیماری التهابی تمام ارگان‌های بدن را گرفتار می‌نماید، امید است با همکاری متخصصین بالینی و علوم پایه در رشته‌های مختلف و با استفاده از تکنولوژی‌های مدرن و انجام تست‌های پیشرفته ایمونولوژی جهت تشخیص و follow up بیماران گام‌های مؤثری برداشت نموده و با تولید واکسن‌های ایمنی‌زا و کارا و واکسیناسیون کامل و به موقع افراد بتوان

موتاسیون‌های ویروس را کاهش داده و بر بیماری فائق آمد.

امید است ترجمه کتاب حاضر مورد استفاده دانشجویان، پزشکان، پیراپزشکان، پژوهشگران و متخصصین محترم بالینی قرار گیرد.

از تمامی دانشجویانی که طی سال‌ها مرا مورد لطف و تشویق خود قرار داده‌اند صمیمانه سپاسگزاری می‌نمایم و این ترجمه را به تمام دانشجویان تقدیم می‌نمایم. از انتشارات آرتین طب به خصوص آقای عباس علیدایی که تسهیلات لازم را جهت چاپ و انتشار کتاب فراهم نموده‌اند تشکر و قدردانی می‌نمایم. از آقای محمد بهمنی که با دقت بسیار زیاد در تایپ و صفحه‌آرایی کتاب ما را یاری نموده‌اند بسیار تشکر می‌نمایم.

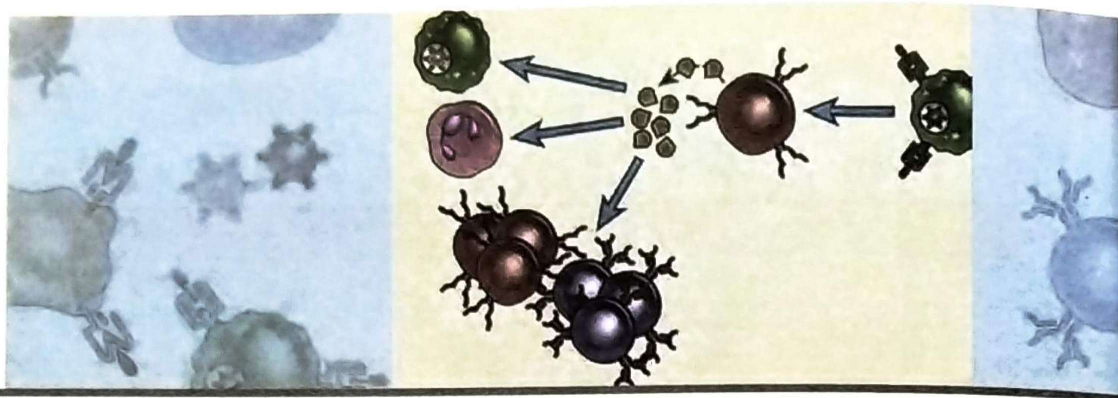
در پایان اگرچه سعی شده تا آنجا که ممکن است ترجمه بدون غلط باشد معهذا اشتباهات احتمالی وجود دارد که امید است خوانندگان نقایص را ضمن تذکر بر ما ببخشایند.

دکتر ماهرو میراحمدیان
استاد گروه ایمونولوژی
دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
پاییز ۱۴۰۰

فهرست

فصل

۱



خصوصیات و مروری بر پاسخ‌های ایمنی

واژه *ایمنی* (immunity) از کلمه لاتین **ایمیونیته** (immunitas) گرفته شده است که به معنای معافیت از پیگردهای قانونی است که به سناتورهای رومی در طی دوره تصدی آنها اعطا می‌شد. از نظر تاریخی، ایمنی به معنی مصونیت در برابر بیماری‌ها و به ویژه بیماری‌های عفونی است. سلول‌ها و مولکول‌های مسئول ایمنی، **سیستم ایمنی** (immune system) را به وجود می‌آورند و پاسخ جامع و هماهنگ آنها در مقابل مواد بیگانه، **پاسخ ایمنی** (immune response) نامیده می‌شود.

عملکرد فیزیولوژیک سیستم ایمنی، دفاع در برابر میکروب‌های عفونی است. اگرچه، مواد بیگانه غیرعفونی و محصولات سلول‌های بدخیم (توموری) و آسیب دیدهٔ خودی نیز دارای توانایی ایجاد پاسخ‌های ایمنی می‌باشند. علاوه بر این، مکانیسم‌هایی که در حالت طبیعی افراد را در مقابل عفونت محافظت می‌نمایند و همچنین باعث انهدام مواد بیگانه می‌شوند، می‌توانند در برخی موارد آسیب بافتی و بیماری را به وجود آورند. در برخی شرایط، حتی مولکول‌های خودی باعث برانگیختن پاسخ‌های ایمنی (پاسخ‌های خودایمن) می‌شوند. بنابراین، تعریف جامع‌تر پاسخ ایمنی عبارت است از واکنش در برابر میکروب‌ها و مولکول‌هایی که به عنوان بیگانه یا غیرطبیعی شناسایی می‌شوند، بدون توجه به پیامدهای فیزیولوژیک یا پاتولوژیک این واکنش. ایمونولوژی، علم مطالعه پاسخ‌های ایمنی در مفهوم گسترده‌تر و بررسی وقایع سلولی و مولکولی است که بعد از برخورد یک موجود زنده با میکروب‌ها و سایر ماکرومولکول‌های بیگانه روی می‌دهند.

مورخین معمولاً توسی‌دایدیس (Thucydides) را که در قرن پنجم قبل از میلاد در آتن زندگی می‌کرد، به عنوان اولین فردی می‌شناسند که به ایمنی در برابر عفونتی که «طاعون» (plague) نامیده بود (و احتمالاً با طاعون خیارکی (bubonic plague) که ما امروزه می‌شناسیم تفاوت دارد) اشاره کرده است. مفهوم ایمنی حفاظتی احتمالاً از مدت‌ها قبل وجود داشته به طوری که چینی‌های باستان برای مقاوم‌سازی کودکان به آبله آنها را وادار به استنشاق پودرهای تهیه شده از زخم‌های پوستی بیماران بهبود یافته از این بیماری می‌نمودند. ایمونولوژی در شکل جدید خود، یک علم تجربی است که در

جدول ۱-۱. کارائی واکسن‌ها در برخی از بیماری‌های عفونی شایع

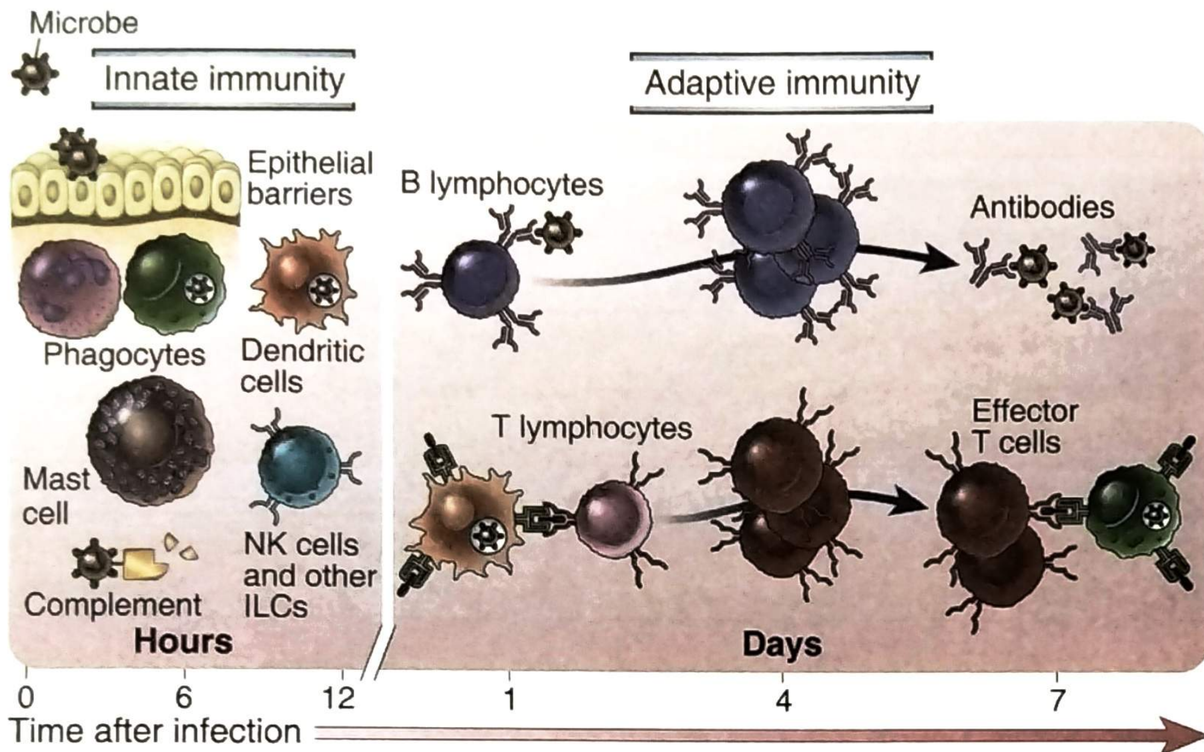
بیماری	(سال) حداکثر تعداد موارد	تعداد موارد در سال ۲۰۱۸	درصد تغییر
دیفتری	۲۰۶۹۳۹ (۱۹۲۱)	۱	-۹۹/۹۹
سرخک	۸۹۴۱۳۴ (۱۹۴۱)	۳۷۵	-۹۹/۹۵
اوریون	۱۵۲۲۰۹ (۱۹۶۸)	۲۵۱۵	-۹۵/۸۲
سیاه‌سرفه	۲۶۵۲۶۹ (۱۹۳۴)	۱۵۶۰۹	-۹۴/۱۱
فلج اطفال (فلج‌کننده)	۲۱۲۶۹ (۱۹۵۲)	۰	-۱۰۰/۰
سرخجه	۵۷۶۸۶ (۱۹۶۹)	۴	-۹۹/۹۹
کزاز	۱۵۶۰ (۱۹۲۳)	۲۳	-۹۸/۵۲
هموفیلوس آنفلوانزا نوع B	۲۰۰۰۰~ (۱۹۸۴)	۳۸	-۹۹/۸۳
هپاتیت B	۲۶۶۱۱ (۱۹۸۵)	۳۳۲۲	-۸۷/۵۱

در این جدول کاهش قابل توجه بروز برخی بیماری‌های عفونی در ایالات متحدهٔ آمریکا که برای آنها واکسن مؤثر طراحی شده است، دیده می‌شود.

آن توضیح پدیده‌های ایمونولوژیک بر اساس مشاهدات تجربی و نتایج به دست آمده از آنها می‌باشد. توسعهٔ ایمونولوژی به صورت یک روش تجربی، مرهون توانایی ما در دستکاری اعمال سیستم ایمنی در شرایط کنترل‌شده، می‌باشد.

اولین نمونه آشکار از این دستکاری‌ها از نظر تاریخی، که برجسته‌ترین مورد ثبت شده نیز محسوب می‌شود، واکسیناسیون موفق ادوارد جنر در برابر آبله است. جنر، پزشک انگلیسی، به واسطهٔ مشاهده‌ای در یک روستای انگلستان متوجه شد که زنان شیردوش پس از بهبودی از آبله گاوی به نوع شدیدتر آبله انسانی مبتلا نمی‌شوند. بر اساس این مشاهده، او ماده حاصل از یک پوستول آبله گاوی را به بازوی پسر بچه ۸ ساله‌ای تزریق کرد. بعداً زمانی که آبله انسانی به طور عمدی به پسربچه تلقیح شد، بیماری به وجود نیامد. رساله برجسته جنر در زمینهٔ **واکسیناسیون** (vaccination) (کلمه لاتین *vaccinus* یعنی به دست آمده از گاو [cows]) در سال ۱۷۹۸ منتشر شد. اساس بیماری‌های عفونی و واکسیناسیون، صد سال بعد به واسطهٔ کارهای لویی پاستور و رابرت کخ به طور قطعی مشخص شد. این پیشرفت‌ها جهت ایجاد ایمنی در برابر بیماری‌های عفونی مورد پذیرش عمومی قرار گرفت و واکسیناسیون مؤثرترین روش برای جلوگیری از عفونت‌ها، باقی ماند (جدول ۱-۱). تأیید علمی بر اهمیت ایمونولوژی، اعلامیه سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۸۰ بود مبنی بر این که آبله اولین بیماری عفونی است که با اجرای برنامه واکسیناسیون در سراسر جهان ریشه‌کن شده است. اهمیت سیستم ایمنی به طور چشمگیر و ناراحت کننده‌ای به واسطهٔ اپیدمی ایدز (سندرم نقص ایمنی اکتسابی)، که توسط HIV (ویروس نقص ایمنی انسان) ایجاد شده و در دهه ۱۹۸۰ آغاز شد، و همچنین همه گیری کووید-۱۹، که توسط ویروس کرونا SARS-CoV-2 ایجاد شده و در سال ۲۰۱۹ آغاز گردید، آشکار شد. هر دوی این بیماری‌ها باعث بروز بیماری شدید و مرگ و میر زیادی شده و تأثیرات مخربی بر جامعه داشته‌اند. توسعه واکسن‌های مؤثر برای این دو بیماری از اولویت بالایی برخوردار است.

از دهه ۱۹۶۰ به بعد، دگرگونی قابل توجهی در شناخت ما از سیستم ایمنی و اعمال آن رخ داده است. پیشرفت‌های حاصله در تکنیک‌های کشت سلولی (از جمله تولید آنتی‌بادی مونوکلونال)، ایمونوشیمی، روش‌های نوترکیبی DNA، توالی‌یابی DNA نسل جدید، کریستالوگرافی اشعه X و تولید حیواناتی که از لحاظ ژنتیکی تغییر یافته‌اند (به ویژه موش‌های حذف ژن‌شده [knockout] و انتقال ژن یافته [transgenic])، باعث شده که ایمونولوژی از یک علم کاملاً توصیفی به علمی تبدیل شود که در آن می‌توان پدیده‌های متنوع ایمنی را از نظر ساختاری و بیوشیمیایی توصیف نمود. برخی از پیشرفت‌های مهم ایمونولوژی از دهه ۱۹۹۰ و با توسعه درمان‌هایی که اجزا مختلف سیستم ایمنی را هدف



شکل ۱-۱. ایمنی ذاتی و آداپتیو. مکانیسم‌های ایمنی ذاتی، دفاع اولیه در برابر عفونت‌ها را فراهم می‌کنند. پاسخ‌های ایمنی آداپتیو دیرتر تکامل می‌یابند و نیازمند فعال‌شدن لنفوسیت‌ها هستند. کینتیک پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو به صورت تقریبی است و ممکن است در عفونت‌های مختلف تغییر کند. (سلول‌های لنفوئیدی ذاتی، Innate lymphoid cell- ILC؛ کشندهٔ طبیعی، Natural killer- NK).

قرار می‌دهند، به وجود آمدند. این پیشرفت‌ها مبتنی بر علوم پایه بوده و به طور چشمگیری سیر پیشرفت بیماری‌های التهابی و سرطان‌های بشر را تغییر دادند.

این فصل، ویژگی‌های عمومی پاسخ‌های ایمنی را مطرح می‌کند و مفاهیمی را معرفی می‌نماید که اساس ایمونولوژی نوین را تشکیل می‌دهند و در قسمت‌های دیگر این کتاب، مجدداً مطرح می‌شوند.

ایمنی ذاتی و آداپتیو

دفاع علیه میکروبها، به واسطه پاسخ‌های هماهنگ و پی در پی که ایمنی ذاتی و آداپتیو نامیده می‌شوند، ایجاد می‌گردد (شکل ۱-۱ و جدول ۲-۱). **ایمنی ذاتی** (innate immunity) (که **ایمنی طبیعی** [natural] یا **ایمنی فطری** [native] نیز نامیده می‌شود) جهت دفاع علیه میکروب‌ها در ساعات و روزهای اولیه بعد از عفونت و پیش از گسترش پاسخ‌های ایمنی آداپتیو، ضروری است. ایمنی ذاتی به واسطه مکانیسم‌هایی که حتی قبل از وقوع عفونت وجود دارند (از این رو ذاتی نامیده می‌شوند) به وجود می‌آیند و قادرند علیه میکروب‌های مهاجم به سرعت واکنش نشان دهند.

برخلاف ایمنی ذاتی، پاسخ‌های ایمنی دیگری نیز وجود دارند که بعد از برخورد با عوامل عفونی، تحریک می‌شوند و شدت و قدرت دفاعی آنها، بعد از هر بار برخورد موفق با یک میکروب خاص افزایش می‌یابد. از آنجایی که این شکل ایمنی در پاسخ به عفونت و متناسب با آن تکامل پیدا می‌کند، به نام **ایمنی آداپتیو** (adaptive immunity) و **یا ایمنی اختصاصی یا ایمنی اکتسابی** (specific immunity or acquired immunity) نامیده می‌شود. سیستم ایمنی آداپتیو قادر به شناسایی و واکنش با تعداد زیادی از مواد میکروبی و اجزای غیر میکروبی که آنتی‌ژن نامیده می‌شوند می‌باشد. اگرچه بسیاری از عوامل بیماری‌زا در جهت مقاومت به پاسخ‌های ایمنی ذاتی تکامل یافته‌اند، پاسخ‌های ایمنی آداپتیو که قوی‌تر و تخصصی‌تر هستند، قادر به ریشه‌کن کردن بسیاری از این عفونت‌ها هستند. همچنین ارتباطات متعددی بین پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو وجود دارد.

جدول ۲-۱. خصوصیات ایمنی ذاتی و آداپتیو

	ذاتی	اختصاصی
مشخصات		
ویژگی (Specificity)	برای مولکول‌های مشترک در بین گروهی از میکروبهای مرتبط و مولکول‌های تولیدشده به وسیله سلول‌های آسیب دیده میزبان	برای بسیاری از آنتی‌ژنهای میکروبی و غیرمیکروبی مختلف
تنوع (Diversity)	کم: مولکول‌های شناساگری که به وسیله ژن‌های به ارث رسیده (ژرم‌لاین) کد می‌شوند	بسیار زیاد: بسیاری از پذیرنده‌های آنتی‌ژنی از طریق بازآرایی سوماتیک قطعات ژنی در لنفوسیت‌ها تولید می‌شوند
خاطره (Memory)	محدود	دارد
عدم واکنش به خود (Nonreactivity to self)	دارد	دارد
اجزاء		
سدهای سلولی و شیمیائی	پوست، اپی‌تلیوم مخاط؛ مولکول‌های ضدمیکروبی	لنفوسیت‌های موجود در اپی‌تلیوم؛ آنتی‌بادی‌های ترشح شده در سطوح اپی‌تلیال
پروتئین‌های ترشحی	کمپلمان، لکتین‌های مختلف	آنتی‌بادی‌ها
سلول‌ها	فاگوسیت‌ها (ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها)، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های کشندهٔ طبیعی، ماست‌سل‌ها، سلول‌های لنفوئیدی ذاتی	لنفوسیت‌ها

بسیاری از اجزای ایمنی ذاتی در پاسخ‌های ایمنی آداپتیو نیز عملکردهای مهمی دارند که در فصل‌های بعدی بحث خواهیم کرد.

پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها، سیگنال‌های خطر اولیه‌ای را فراهم می‌کند که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را تحریک می‌کنند. در مقابل، پاسخ‌های ایمنی آداپتیو اغلب با افزایش مکانیسم‌های محافظتی ایمنی ذاتی، توانایی آنها را در مبارزه مؤثرتر با میکروب‌ها افزایش می‌دهند.

سیستم ایمنی هر فرد توانایی تشخیص، پاسخ و حذف بسیاری از آنتی‌ژن‌های خارجی (غیرخودی = nonself) را دارد اما معمولاً به آنتی‌ژن‌ها و بافت‌های خودی (self) واکنش نشان نمی‌دهد. سیستم‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو جهت جلوگیری از واکنش علیه سلول‌های سالم میزبان، مکانیسم‌های مختلفی را به کار می‌گیرند.

مکانیسم‌هایی جهت دفاع از میزبان در برابر میکروب‌ها، در همه موجودات چند سلولی وجود دارد. از نظر فیلوژنی، قدیمی‌ترین مکانیسم‌های دفاع میزبان، آن دسته از ایمنی ذاتی هستند که حتی در گیاهان و حشرات نیز وجود دارند.

حدود ۵۰۰ میلیون سال پیش در ماهی‌های بدون آرواره مثل مارماهی و مارماهی دهان گرد، سیستم ایمنی حاوی سلول‌های شبه لنفوسیتی، تکامل یافت؛ این سلول‌ها دارای عملکردی شبیه لنفوسیت‌ها در گونه‌های توسعه یافته‌تر هستند و حتی به دنبال ایمونیزاسیون قادر به پاسخ می‌باشند. پذیرنده‌های آنتی‌ژنی بر سطح این سلول‌ها، پروتئین‌های با تنوع محدود هستند که قادرند تعداد زیادی آنتی‌ژن را شناسایی نمایند؛ اما این پذیرنده‌ها با آنتی‌بادی‌ها و پذیرنده‌های سلول‌های T با تنوع بالا که بعداً در طول تکامل به وجود آمدند، متفاوت می‌باشند. اکثر اجزای سیستم ایمنی آداپتیو از جمله لنفوسیت‌ها با پذیرنده‌های آنتی‌ژنی متنوع، آنتی‌بادی‌ها و بافت‌های لنفاوی تخصص یافته حدود ۳۶۰ میلیون سال پیش به صورت همزمان و در زمان کوتاهی در مهره‌داران آرواره‌دار (مثل کوسه‌ماهی) تکامل یافت.

ایمنی ذاتی

سیستم ایمنی ذاتی تقریباً فوری به میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده پاسخ می‌دهد و واکنش تقریباً یکسانی را در برابر مواجهه‌های پی در پی ایجاد می‌کند. پذیرنده‌های ایمنی ذاتی برای ساختارهایی که در بین گروه‌های میکروب‌های مرتبط با هم مشترک هستند، اختصاصی می‌باشند و اختلافات جزئی بین میکروب‌ها را افتراق نمی‌دهند. اجزای تشکیل دهنده اصلی ایمنی ذاتی شامل (۱) سدهای فیزیکی و شیمیایی مانند اپی‌تلیوم و مواد شیمیایی ضد میکروبی که به وسیله سطوح اپی‌تلیال تولید می‌شوند؛ (۲) سلول‌های فاگوسیت کننده (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها)، سلول‌های دندریتیک (DCs)، ماست‌سل‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی (NK cells) و سایر سلول‌های لنفوئیدی ذاتی و (۳) پروتئین‌های خونی، شامل اجزای سیستم کمپلمان و دیگر میانجی‌های التهابی می‌باشند. بسیاری از سلول‌های ایمنی ذاتی، از قبیل سلول‌های دندریتیک، بعضی از ماکروفاژها و نیز ماست‌سل‌ها مقیم بافت هستند و به عنوان نگهبان برای مواظبت در برابر میکروب‌هایی که می‌توانند به بافت‌ها تهاجم پیدا کنند، عمل می‌کنند. پاسخ‌های ایمنی ذاتی توسط دو واکنش اصلی با میکروب‌ها مقابله می‌کنند. یکی از طریق فراخوانی فاگوسیت‌ها و دیگر لکوسیت‌ها و از بین بردن میکروب‌ها در پروسه‌ای که **التهاب (inflammation)** نامیده می‌شود، و دیگری توقف تکثیر ویروس یا کشتن سلول‌های آلوده به ویروس به واسطهٔ مکانیسم‌هایی متفاوت با واکنش‌های التهابی. ما در فصل ۴ در مورد ویژگی‌ها، مکانیسم‌ها و اجزای ایمنی ذاتی، بیشتر بحث خواهیم کرد.

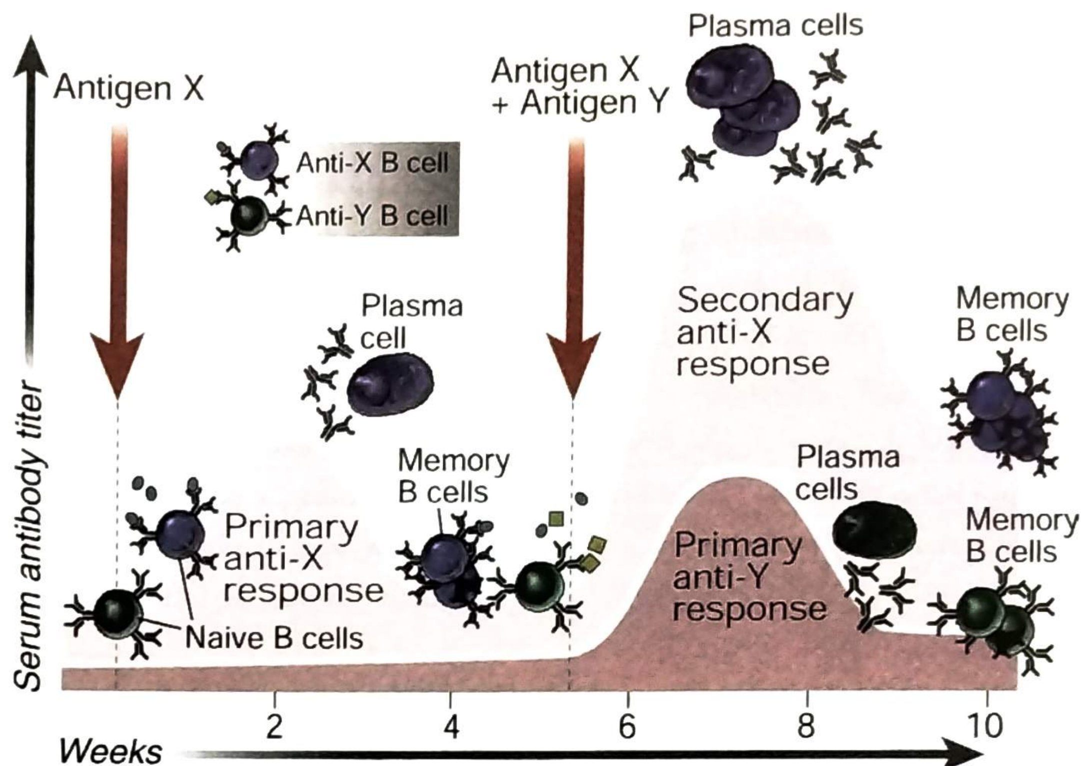
ایمنی آداپتیو

پاسخ ایمنی آداپتیو به واسطه سلول‌هایی که لنفوسیت نامیده می‌شوند و محصولات آنها، ایجاد می‌گردد. لنفوسیت‌ها پذیرنده‌هایی با تنوع بالا بیان می‌کنند که توانایی تشخیص طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌ها را دارند. دو جمعیت اصلی لنفوسیت‌ها، **لنفوسیت‌های B** و **لنفوسیت‌های T** هستند که انواع مختلف پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را میانجی‌گری می‌کنند. ما در ابتدا ویژگی‌های مهم سیستم ایمنی آداپتیو را مرور خواهیم کرد و در ادامه به انواع مختلف پاسخ‌های ایمنی آداپتیو می‌پردازیم.

خصوصیات بارز پاسخ‌های ایمنی آداپتیو

خصوصیات بنیادی سیستم ایمنی آداپتیو بیانگر ویژگی‌های لنفوسیت‌هایی است که این پاسخ‌ها را ایجاد می‌کنند.

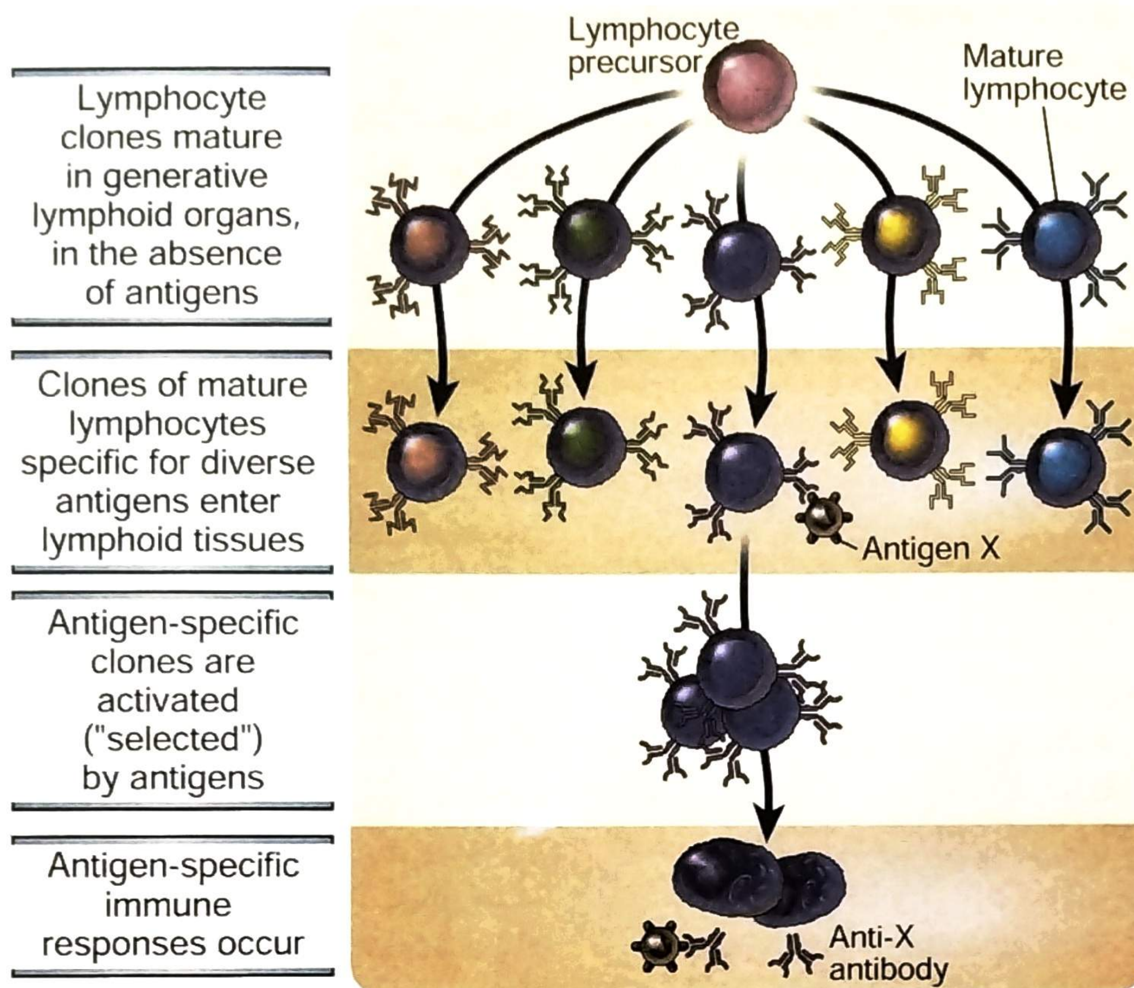
- **ویژگی *(specificity)* و تنوع *(diversity)*.** پاسخ‌های ایمنی برای آنتی‌ژن‌های مختلف و اغلب برای اجزاء ساختمانی متفاوت یک کمپلکس پروتئین، پلی‌ساکارید یا هر ماکرومولکول دیگری، ویژگی دارند (شکل ۲-۱). بخش‌هایی از این آنتی‌ژن‌های پیچیده که به طور اختصاصی توسط لنفوسیت‌ها مورد شناسایی قرار می‌گیرند، **شاخص** (determinant) یا **اپی‌توپ** (epitope) نامیده می‌شوند. علت وجود این ویژگی دقیق آن است که هر یک از لنفوسیت‌ها دارای پذیرنده‌های غشایی هستند که می‌توانند تفاوت‌های اندک ساختاری بین اپی‌توپ‌های مختلف را تشخیص دهند. در افراد غیر ایمن، کلون‌هایی از لنفوسیت‌ها با ویژگی‌های مختلف وجود دارند که توانایی شناسایی و پاسخ‌دهی در برابر آنتی‌ژن‌های بیگانه را دارا هستند (شکل ۳-۱). این مفهوم بنیادی، انتخاب کلون (clonal selection) نامیده می‌شود. این فرضیه در سال ۱۹۵۷ توسط مک فارلین برنت به عنوان فرضیه‌ای جهت توضیح اینکه چگونه سیستم ایمنی بدن می‌تواند به تعداد زیاد و متنوعی از آنتی‌ژن‌ها پاسخ دهد، به روشنی بیان شد. بر اساس این فرضیه، که البته در حال حاضر یک ویژگی اثبات شده ایمنی آداپتیو است، کلون‌های لنفوسیتی اختصاصی آنتی‌ژن، قبل و مستقل از برخورد با آنتی‌ژن، توسعه می‌یابند. یک آنتی‌ژن شناخته شده به سلول‌های کلون اختصاصی آنتی‌ژن از پیش موجود، متصل شده (انتخاب می‌کند) و آنها را فعال می‌کند که منجر به ایجاد یک پاسخ ایمنی اختصاصی علیه آن آنتی‌ژن می‌گردد. تعداد کل ویژگی‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها در یک فرد که گنجینهٔ لنفوسیتی (lymphocyte repertoire) نامیده می‌شود، بسیار زیاد است. تخمین زده می‌شود که سیستم ایمنی یک فرد، می‌تواند 10^7 تا 10^9 شاخص آنتی‌ژنی مختلف را از یکدیگر تمیز دهد. این توانایی گنجینهٔ لنفوسیتی جهت شناسایی تعداد زیادی از آنتی‌ژن‌ها را **تنوع** (Diversity) می‌نامند که حاصل گوناگونی در



شکل ۲-۱. ویژگی، خاطره، و خودمحدودشوندگی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو. آنتی‌ژن‌های X و Y کلون‌های متفاوتی از سلول‌های B را فعال کرده و تولید آنتی‌بادی‌های مختلفی را القاء می‌کنند (ویژگی). پاسخ ثانویه در برابر آنتی‌ژن X سریعتر و شدیدتر از پاسخ اولیه است (خاطره). بعد از هر ایمونیزاسیون، میزان آنتی‌بادی با گذشت زمان کاهش می‌یابد (خودمحدودشوندگی، پدیده‌ای که سبب حفظ هموستاز می‌گردد). این خصوصیات در ایمنی با واسطه سلول T نیز مشاهده می‌شود.

ساختار نواحی اتصال به آنتی‌ژن در پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها می‌باشد. به عبارت دیگر کلون‌های مختلف لنفوسیتی بسیاری وجود دارد و هر کلون پذیرنده آنتی‌ژنی منحصر به فردی دارد و در نتیجه ویژگی آنتی‌ژنی باعث می‌شود گنجینهٔ حاصل نیز از تنوع بسیار زیادی برخوردار باشد. به دلیل بروز پذیرنده‌های آنتی‌ژنی مختلف در کلون‌های مختلف سلول‌های B و T، گفته می‌شود که این پذیرنده‌ها توزیع کلونال (Clonally distributed) دارند. مکانیسم‌های مولکولی که این تنوع پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را ایجاد می‌کنند در فصل ۸ بحث می‌شوند. تنوع سیستم ایمنی برای دفاع افراد در مقابل پاتوژن‌های بالقوه بسیاری که در محیط وجود دارند، ضروری است.

- **خاطره** ***(Memory)***. به دنبال برخورد سیستم ایمنی با یک آنتی‌ژن بیگانه، توانایی آن برای پاسخ‌دهی دوباره به همان آنتی‌ژن افزایش می‌یابد. پاسخ‌هایی که در برخوردهای دوم و بعدی با همان نوع آنتی‌ژن ایجاد می‌شوند، پاسخ‌های ایمنی ثانویه (secondary immune responses) نامیده می‌شوند و معمولاً سریعتر، از نظر اندازه بزرگتر و از نظر کیفی نیز متفاوت با پاسخ ایمنی اولیه در برابر همان نوع آنتی‌ژن می‌باشند (شکل ۲-۱ را ببینید). خاطره ایمونولوژیک به این دلیل اتفاق می‌افتد که در هر برخورد با یک آنتی‌ژن، سلول‌های خاطره‌ای با طول عمر زیاد و اختصاصی آنتی‌ژن تولید می‌شود. دو دلیل برای اینکه چرا پاسخ ثانویه معمولاً قوی‌تر از پاسخ ایمنی اولیه است وجود دارد. سلول‌های خاطره تجمع پیدا کرده و فراوانی بیشتری در مقایسه با لنفوسیت‌های بکر (naive) اختصاصی آنتی‌ژن، که در زمان اولیه برخورد با آنتی‌ژن حضور داشته‌اند، پیدا می‌کنند. نکته دیگر اینکه سلول‌های خاطره در مقایسه با لنفوسیت‌های بکر سریع‌تر و با شدت بیشتری نسبت به آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند. خاطره



شکل ۳-۱. حذف کلونال. هر آنتی‌ژن (x)کلون لنفوسیتی اختصاصی که از قبل موجود بوده است انتخاب می‌کند و سبب تحریک تکثیر و تمایز آن کلون می‌شود. شکل تنها لنفوسیت‌های B که به سلول‌های اجرایی ترشح کننده آنتی‌بادی تبدیل می‌شوند، را نشان می‌دهد. ولی این اصول در مورد لنفوسیت‌های T نیز کاربرد دارد.

سیستم ایمنی را قادر می‌سازد که پاسخ‌های افزایش یافته‌ای را در برخورد مداوم و یا مکرر با یک آنتی‌ژن به وجود آورد و به این ترتیب جهت مقابله با عفونت‌های حاصل از میکروب هایی که در یک محیط رایج هستند و برخورد پی در پی با آنها وجود دارد، عمل می‌کنند.

- **عدم واکنش به خود (تحمل به خود) *(Nonreactivity self tolerance)*** . یکی از برجسته‌ترین ویژگی‌های سیستم ایمنی افراد طبیعی آن است که توانایی شناسایی، پاسخ‌دهی و حذف بسیاری از آنتی‌ژن‌های بیگانه (غیرخودی) را دارد ولی در برابر آنتی‌ژن‌های متعلق به هر فرد (خودی)، واکنش‌های زیان‌آور ایجاد نمی‌کند. بی‌پاسخی ایمونولوژیک را **تحمل** (tolerance) نیز می‌نامند. مکانیسم‌های متعددی مسئول حفظ تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی یا تحمل به خود هستند. این مکانیسم‌ها شامل حذف لنفوسیت‌های بارزکننده پذیرنده‌های اختصاصی برای برخی آنتی‌ژن‌های خودی، غیرفعال‌سازی لنفوسیت‌های خودواکنشگر یا مهار این سلول‌ها توسط سلول‌های دیگر (سلول‌های تنظیمی regulatory cells) است. هرگونه اختلال در ایجاد یا حفظ تحمل به خود، باعث به وجودآمدن پاسخ‌های ایمنی در برابر آنتی‌ژن‌های خودی (autologous) شده و به این ترتیب **بیماری‌های خودایمن** (autoimmune diseases) به وجود می‌آیند. مکانیسم‌های تحمل به خود و نقایص آن‌ها در فصل ۱۵

بحث خواهد شد.

به دلیل توانایی لنفوسیت‌ها و دیگر سلول‌های ایمنی به گردش در میان بافت‌ها، ایمنی آداپتیو به شکل سیستمیک است، به این معنی که حتی اگر پاسخ ایمنی در آغاز در یک محل خاص ایجاد شود، در ادامه می‌تواند محافظت در مکان‌های دوردست را فراهم کند. این ویژگی البته برای موفقیت واکسیناسیون ضروری است. تلقیح یک واکسن در زیر جلد یا بافت عضله بازو می‌تواند باعث محافظت از عفونت در تمام بافت‌ها شود.

پاسخ‌های ایمنی توسط یک سیستم حلقه‌های فیدبک مثبت که واکنش‌ها را تقویت می‌کند و مکانیسم‌های کنترلی که از واکنش‌های نامناسب یا پاتولوژیک جلوگیری می‌کند، تنظیم می‌شود. هنگامی که لنفوسیت‌ها فعال می‌شوند، مکانیسم‌هایی را آغاز می‌کنند که افزایش بیشتر مقدار پاسخ را به دنبال دارد. این فیدبک مثبت ضروری است تا تعداد کم لنفوسیت‌ها، که برای هر میکروب اختصاصی هستند، را قادر به ایجاد پاسخ گسترده‌ای کند که جهت ریشه‌کن کردن آن عفونت مورد نیاز است. بسیاری از مکانیسم‌های کنترلی در طول پاسخ‌های ایمنی فعال می‌شوند و از فعال‌شدن بیش از حد لنفوسیت‌ها که می‌تواند باعث آسیب جانبی به بافت‌های سالم و همچنین پاسخ علیه آنتی‌ژن‌های خودی شود، جلوگیری می‌کند.

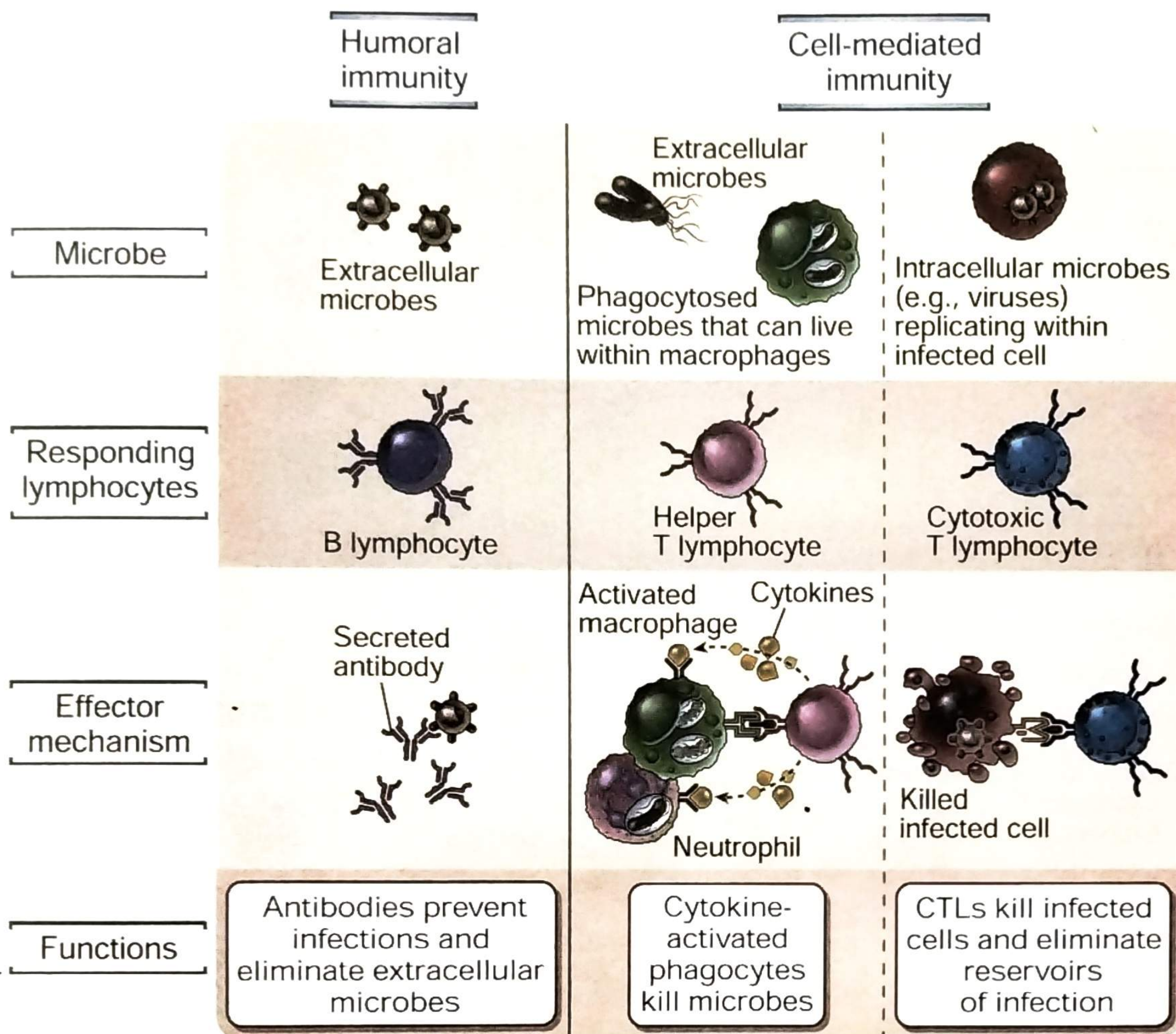
مروری بر ایمنی هومورال و ایمنی با واسطه سلولی

دو نوع ایمنی آداپتیو، به نام‌های ایمنی هومورال (humoral) و ایمنی سلولی (cell-mediated immunity) وجود دارند که توسط انواع مختلف لنفوسیت‌ها میانجی‌گری می‌شوند و در جهت حذف انواع مختلف میکروب‌ها عمل می‌نمایند (شکل ۴-۱ و ۵-۱). **ایمنی هومورال** به وسیلهٔ مولکول‌هایی در خون و نیز در ترشحات مخاطی به نام **آنتی‌بادی‌ها (antibodies)** میانجی‌گری می‌شود که توسط **لنفوسیت‌های B** تولید می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها، آنتی‌ژن‌های میکروبی را شناسایی کرده و عفونت‌زایی میکروب‌ها را خنثی می‌کنند و آنها را به صورت هدفی جهت حذف توسط فاگوسیت‌ها و سیستم کمپلمان درمی‌آورند. ایمنی هومورال مکانیسم دفاعی اصلی در برابر میکروب‌ها و سموم مترشحه آنها به خارج از سلول (برای مثال به لومن مجاری گوارشی و تنفسی و درون خون) است زیرا آنتی‌بادی‌های ترشحی با اتصال به این میکروب‌ها و سموم، آنها را خنثی کرده و به حذف آنها کمک می‌کنند.

ایمنی با واسطهٔ سلولی (cell-mediated immunity) که **ایمنی سلولی** نیز نامیده می‌شود با واسطهٔ **لنفوسیت‌های T** ایجاد می‌گردد. میکروب‌های بسیاری توسط فاگوسیت‌ها بلعیده می‌شوند اما در درون آنها زنده می‌مانند و برخی میکروب‌ها، به ویژه ویروس‌ها، انواع سلول‌های میزبان را آلوده کرده و درون آنها تکثیر پیدا می‌کنند. در این مکان‌ها آنتی‌بادی‌های گردشی نمی‌توانند به آنها دسترسی پیدا کنند. یکی از عملکردهای ایمنی با واسطه سلولی، دفاع علیه این قبیل عفونت‌ها می‌باشد که تخریب میکروب‌های موجود در درون فاگوسیت‌ها و از بین بردن سلول‌های آلوده را افزایش می‌دهد و به این طریق مخزن عفونت را حذف می‌کند. گروه‌های مختلف لنفوسیت‌ها با بروز پروتئین‌های غشایی که CD نامیده شده و شماره‌گذاری می‌شوند، شناسایی می‌گردند. این مولکول‌های سطحی در عملکرد لنفوسیت‌ها نیز دخالت دارند. ما بعضی از مولکول‌های سطحی که برای شناسایی گروه‌های لنفوسیتی استفاده می‌شوند را در فصل ۲ معرفی می‌کنیم و در فصل‌های بعدی آنها را بیشتر مورد بحث قرار می‌دهیم. خلاصه‌ای از مولکول‌های CD که در کتاب ذکر شده‌اند، در ضمیمه I گردآوری گردیده است.

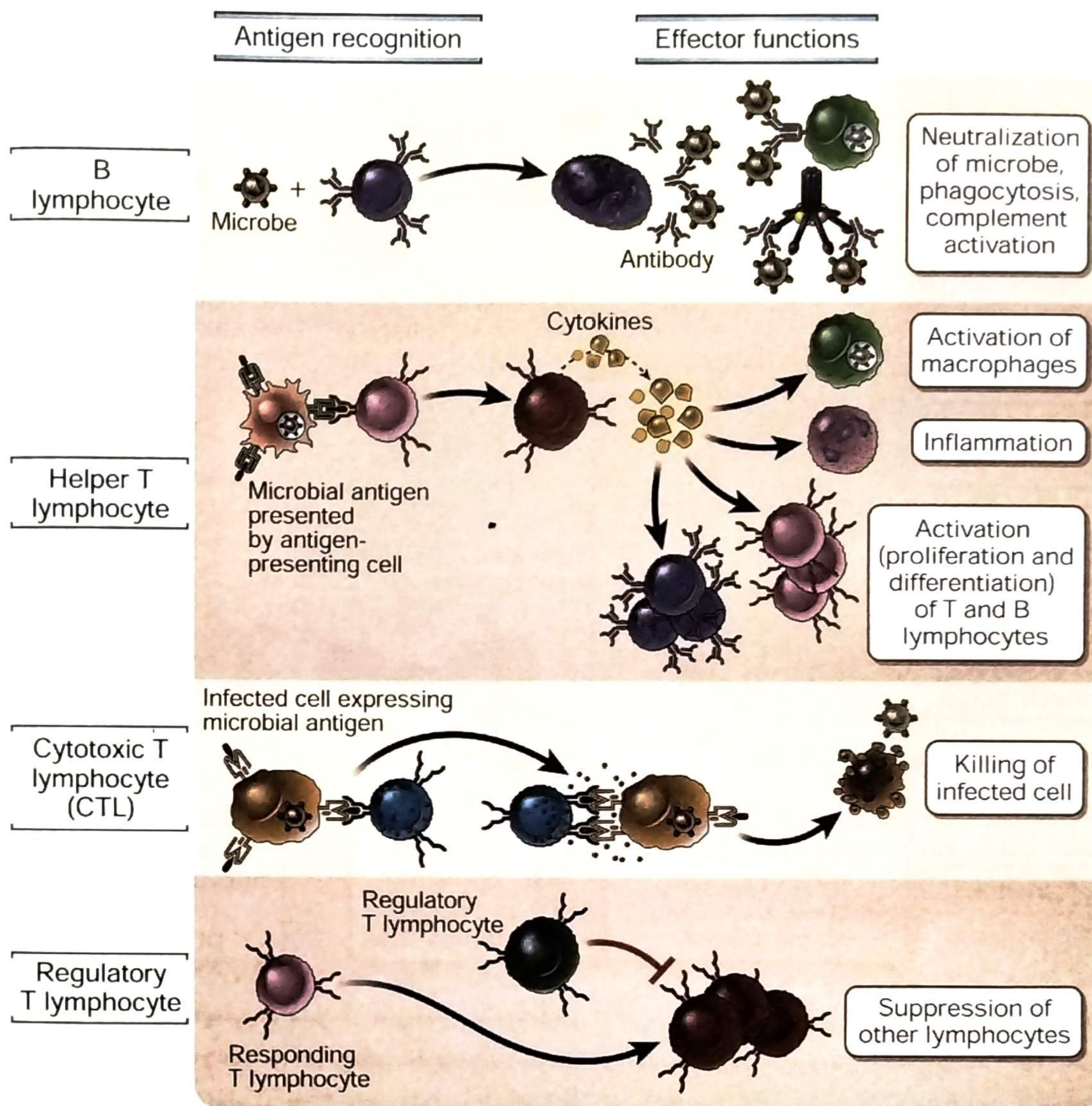
ایمنی حفاظتی (protective immunity) علیه یک میکروب ممکن است از طریق پاسخ میزبان به میکروب و یا با انتقال آنتی‌بادی‌هایی که علیه میکروب دفاع می‌کنند، ایجاد شود (شکل ۶-۱). نوعی از ایمنی را که از طریق برخورد با یک آنتی‌ژن بیگانه القاء می‌شود، **ایمنی فعال** (active immunity) می‌نامند زیرا فرد ایمن‌شده، نقش فعالی در پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن دارد. افراد و یا لنفوسیت‌هایی که با آنتی‌ژن اختصاصی مواجه نشده باشند، بکر (naive) نامیده می‌شوند که به این معنی است که از لحاظ ایمونولوژیک بی‌تجربه‌اند. افرادی که به یک آنتی‌ژن میکروبی پاسخ داده و در مواجهه بعدی با آن میکروب مصون باشند، ایمن (immune) نامیده می‌شوند.

همچنین ایمنی را می‌توان از طریق انتقال آنتی‌بادی‌ها



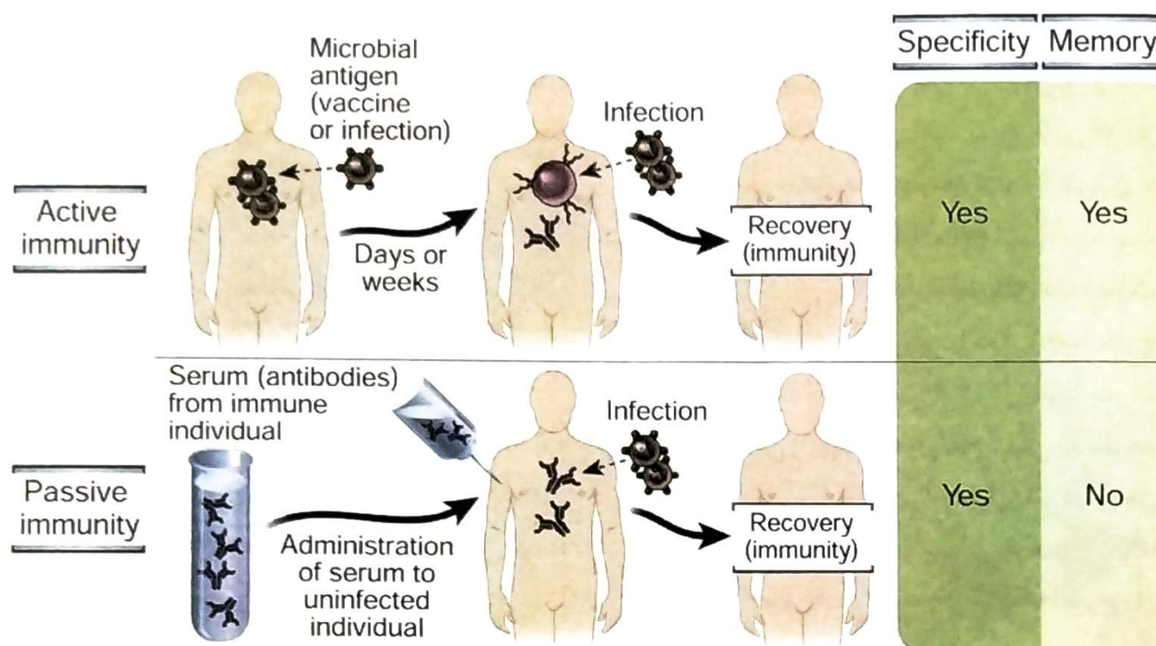
شکل ۴-۱. انواع ایمنی آداپتیو. در ایمنی هومورال، لنفوسیت‌های B آنتی‌بادی‌ها را ترشح می‌کنند که از عفونت‌ها جلوگیری کرده و میکروب‌های خارج سلولی را حذف می‌کنند. در ایمنی با واسطه سلولی، لنفوسیت‌های T یاریگر، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها را فعال می‌کنند تا میکروب‌های فاگوسیت شده را بکشند، یا لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک مستقیماً سلول‌های آلوده را تخریب می‌کنند.

از فردی که ایمن‌شده به فرد دیگری که با آنتی‌ژن برخورد نداشته، انتقال داد (شکل ۶-۱). گیرنده چنین انتقالی بدون این که برخورد قبلی و یا پاسخ‌دهی در برابر آن آنتی‌ژن را داشته باشد، به آن آنتی‌ژن خاص ایمنی پیدا می‌کند. بنابراین این نوع ایمنی را، **ایمنی غیرفعال** (passive immunity) می‌نامند. یک نمونه فیزیولوژیک مهم از ایمنی غیرفعال، انتقال آنتی‌بادی‌های مادری از طریق جفت به جنین است که به نوزاد قدرت مبارزه با عفونت‌ها را برای چندین ماه و قبل از اینکه خود وی توانایی تولید آنتی‌بادی را کسب کند، اعطا می‌نماید. ایمونیزاسیون غیرفعال همچنین یک روش مفید پزشکی برای ایجاد مقاومت سریع و بدون انتظار جهت توسعه پاسخ ایمنی فعال، است. ایمونیزاسیون غیرفعال علیه توکسین‌های بالقوه کشنده از طریق تجویز آنتی‌بادی‌ها از حیوانات و یا افراد ایمن شده، یک روش درمانی نجات‌بخش برای عفونت هاری (rabies) و مارگزیدگی می‌باشد. بیماران مبتلا به برخی بیماری‌های نقص ایمنی ژنتیکی، از طریق انتقال آنتی‌بادی‌های جمع‌آوری شده (pooled) از اهداکنندگان سالم، به صورت غیرفعال ایمونیزه می‌شوند.



شکل ۵-۱. کلاس‌های لنفوسیت‌ها. لنفوسیت‌های B، انواع مختلف آنتی‌ژن‌ها را شناسایی کرده و به سلول‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی تکامل می‌یابند. لنفوسیت‌های T یاریگر، آنتی‌ژن‌ها را در سطح سلولهای عرضه‌کننده آنتی‌ژن شناسایی کرده و سایتوکاین‌ها را ترشح می‌کنند که باعث تحریک مکانیسم‌های مختلف ایمنی و التهاب می‌شوند. لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک، آنتی‌ژن‌های درون سلول‌های آلوده را شناسایی کرده و این سلول‌ها را از بین می‌برند. سلول‌های T تنظیم کننده پاسخ‌های ایمنی (برای مثال به آنتی‌ژن‌های خودی) را سرکوب می‌نمایند.

اولین کار تجربی برای نمایش ایمنی هومورال در سال ۱۸۹۰ توسط امیل فون بهرینگ (Emil von Behring) و شیباسابورو کیتازاتو (Shibasaburo Kitasato) و با استفاده از استراتژی ایمونیزاسیون غیرفعال ارائه شد. آنها نشان دادند که اگر سرم حیواناتی را که با یک نوع ضعیف شده از سم دیفتری ایمن شده‌اند، به حیوانات غیرایمن انتقال دهند، حیوانات گیرنده به طور اختصاصی در برابر عفونت دیفتری مقاومت پیدا می‌کنند. اجزاء فعال سرم را پادزهر (antitoxins) نامیدند؛ زیرا قادر بود آثار بیماری‌زائی سم دیفتری را خنثی کند. این نتیجه منجر به درمان عفونت دیفتری کشنده از



شکل ۶-۱. ایمنی فعال و غیرفعال. ایمنی فعال از طریق پاسخ میزبان به یک میکروب یا آنتی‌ژن میکروبی ایجاد می‌شود، در حالی که ایمنی غیرفعال از طریق انتقال انتخابی (adoptive) آنتی‌بادی‌ها یا لنفوسیت‌های T اختصاصی میکروب ایجاد می‌گردد. هر دو شکل ایمنی، باعث مقاومت به عفونت می‌گردند و برای آنتی‌ژن‌های میکروبی اختصاصی هستند، اما فقط پاسخ‌های ایمنی فعال، خاطره ایمونولوژیک ایجاد می‌نمایند. انتقال غیرفعال آنتی‌بادی‌ها، در طی بارداری (از مادر به جنین) اتفاق می‌افتد و تزریق آنتی‌بادی‌ها به صورت درمانی، برای ایجاد ایمنی حفاظتی غیرفعال سریع در برابر توکسین‌های کشنده مورد استفاده قرار می‌گیرد. لنفوسیت‌ها تنها بین حیواناتی که از لحاظ ژنتیکی یکسان هستند، می‌توانند منتقل شوند. در انسان‌ها، لنفوسیت‌های یک فرد دیگر به عنوان بیگانه شناسایی شده و رد می‌شوند.

طریق تجویز پادزهر گردید؛ این دستاورد باعث دریافت اولین جایزهٔ نوبل در فیزیولوژی یا پزشکی توسط فون بهرینگ شد. در دههٔ ۱۸۹۰ پل ارلیش (Paul Ehrlich) ادعا کرد که سلول‌های سیستم ایمنی از طریق پذیرنده‌هایی، که او آنها را زنجیره‌های جانبی (side chains) نامید، قادر هستند سموم میکروبی را شناسایی کنند و در ادامه با ترشح این پذیرنده‌ها با میکروب‌ها مقابله کنند. او واژهٔ *آنتی‌بادی‌ها* (به دست آمده از واژهٔ ***antikörper*** در آلمانی) را برای پروتئین‌های سرم که به مواد خارجی مثل سموم متصل می‌شوند و همچنین واژهٔ *آنتی‌ژن* را برای موادی که باعث تولید آنتی‌بادی‌ها می‌شوند به کار برد. در تعریف جدید، آنتی‌ژن به مولکول‌هایی اطلاق می‌گردد که به پذیرنده‌های اختصاصی لنفوسیت‌ها متصل می‌شوند و ممکن است قادر به تحریک پاسخ ایمنی باشند و یا قادر به انجام این کار نباشد. در تعریف سختگیرانه‌تر موادی که قادر به تحریک پاسخ ایمنی باشند را **ایمونوژن** می‌نامند، اما واژهٔ آنتی‌ژن اغلب مترادف با ایمونوژن بکار برده می‌شود.

خصوصیات آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌ژن‌ها در فصل ۵ ارائه خواهد شد. مفاهیم ارائه شده توسط ارلیش، یک مدل پیش‌گویی‌کننده برجسته برای اختصاصیت ایمنی آداپتیو بودند. این مطالعات اولیه بر روی آنتی‌بادی‌ها، منجر به پذیرش کلی تئوری هومورال‌بودن ایمنی گردید که براساس آن دفاع میزبان علیه عفونت‌ها با واسطهٔ مواد موجود در مایعات بدن (تحت عنوان humors) انجام می‌گیرد.

نخستین بار الی مچنیکوف (Èlie Metchnikoff) تئوری سلولی بودن ایمنی که بر اساس آن سلول‌های میزبان میانجی‌های اصلی ایمنی هستند، را ارائه کرد. او در سال ۱۸۸۳ یافته خود را، با نشان‌دادن فاگوسیت‌ها پیرامون خاری که به درون یک لارو ستاره دریایی شفاف فرو رفته بود، منتشر کرد که شاید نخستین شاهد تجربی در زمینه پاسخ‌دهی سلول‌ها به مهاجمین بیگانه بود. ارلیش و مچنیکوف به دلیل شناسایی اصول اساسی ایمنی، جایزهٔ نوبل را به صورت مشترک در سال ۱۹۰۸ دریافت کردند. Sir Almroth

Wright در اوایل دهه ۱۹۰۰ مشاهده کرد که عواملی در سرم ایمن‌شده وجود دارند که فاگوسیتوز باکتری‌ها را با پوشاندن آنها افزایش می‌دهند، این فرآیند که **اپسونیزه‌شدن** (opsonization) نامیده شد، تأیید می‌کرد که آنتی‌بادی‌ها میکروب‌ها را آماده می‌کنند تا به وسیلهٔ فاگوسیت‌ها بلعیده شوند. طرفداران اولیه ایمنی سلولی نمی‌توانستند ثابت کنند که ایمنی حفاظتی اختصاصی علیه میکروب‌ها به وسیله سلول‌ها ایجاد می‌شود. اهمیت ایمنی سلولی در دفاع میزبان در دهه ۱۹۵۰ کاملاً ثابت شد؛ وقتی که نشان داده شد که مقاومت در برابر یک باکتری داخل سلولی، لیستریا منوسیتوژنز *(Listeria monocytogenes)*، را می‌توان توسط سلول‌ها و نه سرم به حیوانات انتقال داد. اکنون، می‌دانیم که ویژگی ایمنی با واسطه سلولی، مربوط به لنفوسیت‌های T است که اغلب با سایر سلول‌ها مانند فاگوسیت‌ها در جهت حذف میکروب‌ها، همکاری می‌کنند.

از نظر بالینی، ارزیابی پاسخ ایمنی (بطور غیرمستقیم) نسبت به میکروبی که بدن قبلا با آن مواجه شده، امکان‌پذیر است که این کار با بررسی حضور محصولات پاسخ‌های ایمنی(نظیر آنتی‌بادی‌های اختصاصی آنتی‌ژنهای میکروبی موجود در سرم) و یا با تجویز مواد خالص شده میکروبی و ارزیابی واکنش‌ها نسبت به این مواد امکان‌پذیر است. واکنش نسبت به آنتی‌ژن تنها در فردی که قبلا با آن آنتی‌ژن مواجه شده، قابل مشاهده است که نشان‌دهندهٔ حضور سلول‌های خاطره علیه آن آنتی‌ژن می‌باشد. به این اشخاص، افراد *"حساس‌شده"* به آنتی‌ژن *(sensitized)* و به خود واکنش *"حساسیت"* *(sensitivity)* نسبت به آن آنتی‌ژن گفته می‌شود. چنین واکنشی به یک آنتی‌ژن میکروبی نشان می‌دهد که افراد حساس‌شده قادر به ایجاد یک پاسخ ایمنی محافظتی در برابر میکروب می‌باشند.

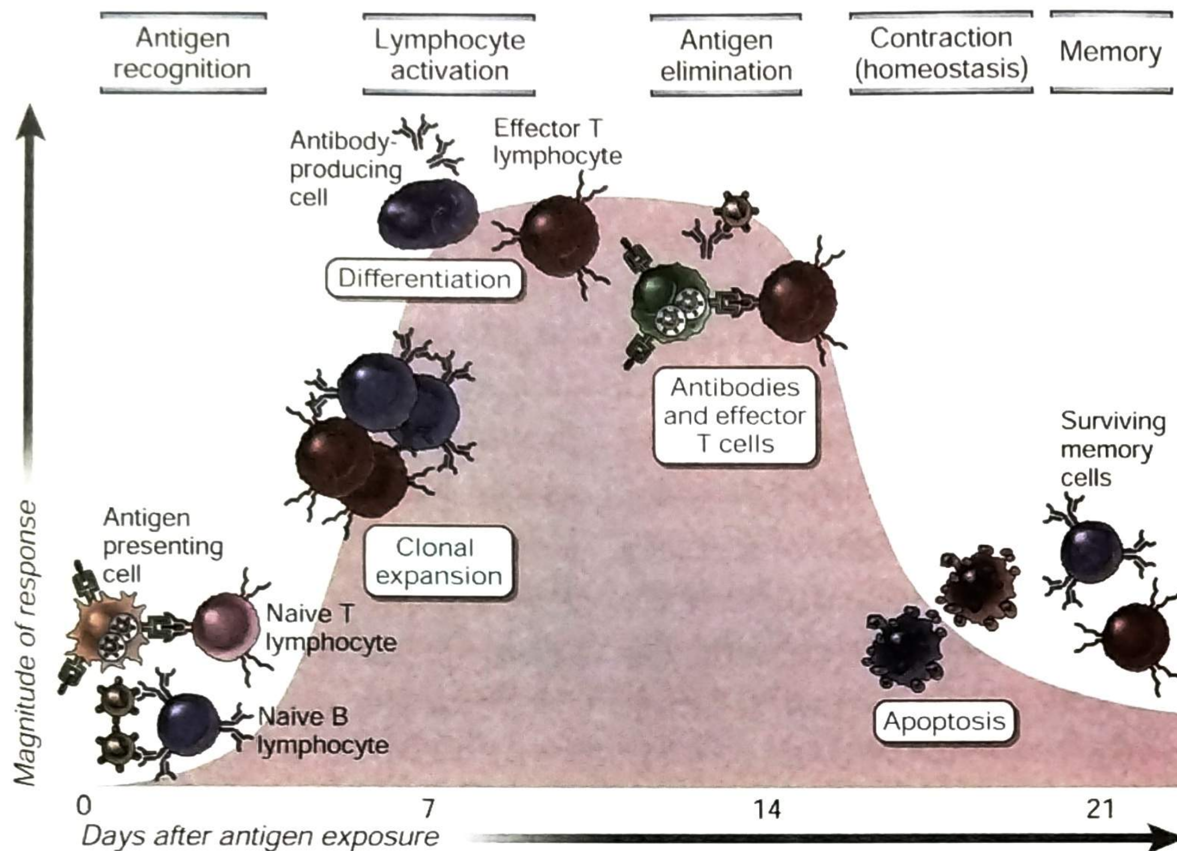
آغاز و گسترش پاسخ‌های ایمنی آداپتیو

پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به صورت چندین مرحله و با برداشت آنتی‌ژن آغاز شده و با فعال‌شدن لنفوسیت‌های اختصاصی ادامه پیدا می‌کند (شکل ۷-۱).

اکثر میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها از سطوح اپی‌تلیال وارد شده و در بافت‌ها کلونیزه می‌شوند، سپس پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به این آنتی‌ژن‌ها، در اندام‌های لنفاوی ثانویه (محیطی) گسترش می‌یابند. برای آغاز پاسخ ایمنی آداپتیو، نیاز به گرفتن آنتی‌ژن و ارائه آن به لنفوسیتهای اختصاصی می‌باشد. سلول‌هایی که این نقش را بر عهده دارند، **سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن** **(antigen presenting cells or [APCs])** نامیده می‌شوند. تخصص‌یافته‌ترین APCها، **سلول‌های دندریتیک (DCs)** هستند که آنتی‌ژنهای میکروبی را که از محیط خارج وارد بدن می‌شوند، بدام انداخته و پس از انتقال آنها به اندام‌های لنفاوی، آنتی‌ژن را جهت آغاز پاسخ ایمنی به لنفوسیت T بکر ارائه می‌نمایند. انواع دیگری از سلولها نیز در مراحل مختلف پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی به عنوان APC عمل می‌کنند. در فصل ۶ عملکردهای APCها شرح داده خواهد شد.

لنفوسیت‌های بکر (naive lymphocytes) پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را بیان می‌کند اما هنوز به آنتی‌ژن پاسخ نداده‌اند. فعال‌شدن این لنفوسیت‌ها توسط آنتی‌ژن، منجر به تکثیر این سلول‌ها و در نتیجه بزرگ‌تر شدن کلون‌های اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود، فرآیندی که **گسترش کلونال (clonal expansion)** نامیده می‌شود. به دنبال آن، تمایز لنفوسیت‌های فعال شده به سلول‌هایی که توانایی حذف آنتی‌ژن را دارند انجام می‌شود. این سلول‌ها به نام **سلول‌های مجری (effector cells)** که واسطه تأثیر نهایی پاسخ ایمنی هستند و **سلول‌های خاطره (memory cells)** که برای مدت طولانی زنده مانده و پاسخ‌های قوی را نسبت به مواجهه با آنتی‌ژن تکراری ایجاد می‌کنند. حذف آنتی‌ژن اغلب نیازمند همکاری دیگر سلول‌های غیرلنفوئیدی، از قبیل ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها است، سلول‌هایی که گاهی اوقات به عنوان سلول‌های مجری نامیده می‌شوند. این مراحل در فعال‌شدن لنفوسیت و تمایز آن به سلول‌های اجرایی معمولاً چند روز زمان می‌برد که روشن می‌کند که چرا پاسخ آداپتیو به کندی توسعه می‌یابد و ایمنی ذاتی محافظت اولیه را فراهم می‌کند.

پس از اینکه پاسخ ایمنی آداپتیو موجب ریشه‌کن کردن عفونت شد، محرک‌های فعال‌شدن لنفوسیت‌ها از بین رفته و اکثر سلول‌های مجری می‌میرند و در نتیجه پاسخ کاهش می‌یابد. سلول‌های خاطره باقی‌مانده و آماده پاسخ با شدت بیشتر نسبت به تکرار همان عفونت می‌باشند.



شکل ۷-۱. تکامل پاسخ‌های ایمنی آداپتیو. پاسخ‌های ایمنی آداپتیو شامل مراحل جداگانه‌ای است که سه مرحله اول آن عبارتند از: شناسایی آنتی‌ژن، فعال‌شدن لنفوسیتها و حذف آنتی‌ژن (مرحله اجرایی). وقتی که لنفوسیت‌های تحریک شده به وسیلهٔ آنتی‌ژن طی آپوپتوزیس می‌میرند، پاسخ ایمنی کاهش می‌یابد، هومئوستاز برقرار می‌شود و آن دسته از سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن که باقی می‌مانند مسئول خاطره هستند. مدت زمان هر مرحله ممکن است در پاسخ‌های ایمنی مختلف تغییر کند. محور y به صورت قراردادی میزان شدت پاسخ را نشان می‌دهد. این اصول در مورد ایمنی هومورال (که با واسطه لنفوسیت‌های B انجام می‌شود) و ایمنی سلولی (که با واسطهٔ لنفوسیت‌های T انجام می‌شود) صدق می‌کنند.

سلول‌های سیستم ایمنی به واسطهٔ پروتئین‌های ترشحی که سایتوکاین نامیده می‌شوند، با یکدیگر و با سلول‌های میزبان در تعامل هستند. این میان‌کنش‌ها در طی آغاز و مراحل اجرایی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو ضروری می‌باشند. **سایتوکاین‌ها** گروه بزرگی از پروتئین‌های ترشحی با ساختارها و عملکرد متنوع هستند، که بسیاری از فعالیت‌های سلول‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو را تنظیم و هماهنگ می‌کنند. همه سلول‌های سیستم ایمنی حداقل بعضی سایتوکاین‌ها را ترشح کرده و پذیرنده‌های انتقال دهنده سیگنال اختصاصی چند سایتوکاین را بارز می‌کنند. از میان بسیاری از عملکردهای سایتوکاین‌ها که در این کتاب بحث می‌شود، می توان پیشبرد رشد و تمایز سلول‌های ایمنی، فعال کردن عملکردهای لنفوسیت‌ها و فاگوسیت‌ها، که میکروب‌ها را حذف می‌کنند (عملکردهای اجرایی نامیده می‌شوند) و تحریک حرکت جهت‌دار سلول‌های ایمنی از خون به بافت‌ها و درون بافت‌ها، را نام برد. زیرگروه بزرگی از سایتوکاین‌های از نظر ساختاری مرتبط به هم، که چسبندگی و مهاجرت سلولی را تنظیم می‌کنند، **کموکاین (chemokine)** نامیده می‌شوند. سایتوکاین‌ها در بیماری‌های ایمونولوژیک نیز دخالت دارند و تعدادی از مؤثرترین داروها برای درمان این بیماری‌ها با هدف قراردادن سایتوکاین‌ها توسعه یافته‌اند، که منعکس کننده اهمیت این پروتئین‌ها در پاسخ‌های ایمنی است. ما هنگام بحث درباره پاسخ‌های ایمنی، عملکردهای هر کدام از این سایتوکاین‌ها را در جایی که این پروتئین‌ها نقش‌های مهمی بازی می‌کنند، شرح می‌دهیم. لیستی از سایتوکاین‌ها و خلاصه‌ای از ویژگی‌های آنها در ضمیمه II

گردآوری شده است.

ایمنی هومورال (Humoral immunity)

لنفوسیت‌های B که آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند، تکثیر یافته و به پلاسماسل‌های ترشح کننده کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی‌ها با اعمال متفاوت، تمایز می‌یابند. هر کلون از سلول‌های B یک پذیرنده آنتی‌ژنی سطح سلولی بارز می‌کند که در واقع فرم متصل به غشاء آنتی‌بادی، با یک ویژگی آنتی‌ژنی خاص است. انواع بسیار متفاوتی از آنتی‌ژن‌ها، شامل پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها، لیپیدها و مولکول‌های کوچک، توانایی تحریک پاسخ آنتی‌بادی را دارند. پاسخ سلول‌های B به آنتی‌ژن‌های پروتئینی نیازمند سیگنال‌های فعال کننده (کمکی) از جانب سلول‌های $CD4^+$ T می‌باشند (از لحاظ تاریخی نیز همین مسئله علت نامیدن این سلول‌های T به عنوان سلول‌های یاریگر است). سلول‌های B به بسیاری از آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی، بدون دخالت سلول‌های T یاریگر پاسخ می‌دهند. هر پلاسماسل آنتی‌بادی‌هایی را ترشح می‌کند که جایگاه اتصال به آنتی‌ژن آنها مشابه پذیرنده آنتی‌ژنی سطح سلول B است که برای اولین بار آنتی‌ژن را شناسایی کرده است. پلی‌ساکاریدها و لیپیدها عمدتاً ترشح آنتی‌بادی از کلاس (ایزوتایپ) IgM (ایمونوگلبولین M) را تحریک می‌کنند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی، تولید آنتی‌بادی‌هایی با کلاس‌های مختلف (IgG، IgA، IgE) را از یک کلون منفرد سلول B، القا می‌کنند، فرآیندی که تعویض کلاس یا (ایزوتایپ سوئیچینگ) زنجیرهٔ سنگین نامیده می‌شود. این کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی عملکردهای متفاوتی را بکار می‌گیرند، که در مورد آنها بعداً بیشتر توضیح داده می‌شود. سلول‌های T یاریگر نیز، تولید آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی بیشتر برای آنتی‌ژن را تحریک می‌نمایند. این فرایند که بلوغ میل پیوندی (affinity maturation) نام دارد، کیفیت پاسخ ایمنی هومورال را بهبود می‌بخشد.

پاسخ ایمنی هومورال با میکروب‌ها، از راه‌های بسیاری مبارزه می‌کند. آنتی‌بادی‌ها به میکروب‌ها متصل می‌شوند و مانع آلوده‌ساختن سلول‌ها می‌گردند و در واقع میکروب‌ها را خنثی می‌نمایند. خنثی‌سازی با واسطه آنتی‌بادی تنها مکانیسم ایمنی آداپتیو است که عفونت را، قبل از استقرار متوقف می‌کند؛ و این مسأله، علت اینکه چرا تولید آنتی‌بادی خنثی‌کنندهٔ قوی هدف کلیدی واکسیناسیون است را توضیح می‌دهد. آنتی‌بادی‌های IgG میکروب‌ها را می‌پوشانند و آنها را برای فاگوسیتوز مورد هدف قرار می‌دهند زیرا فاگوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) پذیرنده‌هایی برای بخش‌هایی از مولکول‌های IgG بارز می‌کنند. IgG و IgM سیستم کمپلمان را فعال می‌سازند و محصولات کمپلمان، فاگوسیتوز و تخریب میکروب‌ها را پیش می‌برند. IgA از اپی‌تلیوم مخاطی ترشح می‌شود و میکروب‌ها را در لومن بافت‌های مخاطی، نظیر دستگاه گوارشی و تنفسی خنثی می‌کند. بنابراین از آلودگی میزبان توسط میکروب‌های استنشاق شده و بلع شده، جلوگیری می‌کند. IgG مادری به صورت فعال از جفت عبور می‌کند و نوزاد را تا زمان بلوغ سیستم ایمنی حفاظت می‌نماید. بیشتر آنتی‌بادی‌های IgG دارای نیمه‌عمر در گردش در حدود ۳ هفته می‌باشند. در حالی که نیمه عمر دیگر کلاس‌های آنتی‌بادی فقط چند روز است. برخی پلاسماسل‌های ترشح کننده آنتی‌بادی به مغز استخوان و یا بافت‌های مخاطی مهاجرت می‌کنند و برای سال‌ها باقی می‌مانند، و به تولید میزان کمی از آنتی‌بادی‌ها ادامه می‌دهند. آنتی‌بادی‌های تولید شده از این پلاسماسل‌های با طول عمر زیاد، باعث حفاظت فوری در صورت بازگشت همان میکروب برای آلوده‌سازی میزبان می‌شوند. حفاظت مؤثرتر توسط سلول‌های خاطره‌ای فعال شده توسط میکروب ایجاد می‌گردد که این سلول‌ها به سرعت متمایز می‌شوند تا تعداد زیادی پلاسماسل تولید نمایند.

ایمنی با واسطه سلولی (cell-miediated immunity)

لنفوسیت‌های T، سلول‌های شرکت‌کننده در ایمنی با واسطه سلولی هستند که آنتی‌ژن‌های میکروب‌های وابسته به سلول را شناسایی می‌کنند. انواع مختلف سلول‌های T از طریق کمک به فاگوسیت‌ها باعث تخریب میکروب‌ها می‌شوند و یا خودشان سلول‌های آلوده را از بین می‌برند. سلولهای T، مولکول‌های آنتی‌بادی تولید نمی‌کنند. پذیرنده‌های آنتی‌ژنی آنها، مولکول‌های غشایی متفاوت از آنتی‌بادی‌ها می‌باشند اما از لحاظ ساختاری به آنتی‌بادی‌ها وابسته هستند (به فصل ۷

نگاه کنید). لنفوسیت‌های T از نظر ویژگی آنتی‌ژنی محدودیت دارند؛ آنها تنها پپتیدهای مشتق شده از پروتئین‌های بیگانه متصل شده به پروتئین‌های میزبان راکه مولکول‌های **کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC)** نامیده می‌شوند و بر سطح سایر سلول‌ها بارز می‌شوند، شناسایی می‌کنند. در نتیجه، سلول‌های T، آنتی‌ژن‌های متصل به سطح سلول‌ها و نه آنتی‌ژن‌های محلول را شناسایی کرده و به آنها پاسخ می‌دهند (به فصل ۶ نگاه کنید).

لنفوسیت‌های T شامل جمعیت‌هایی هستند که عملکردهای مجزایی دارند و شناخته شده‌ترین آنها **سلول‌های T یاریگر** (helper T cells) و **لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک** یا **سیتولیتیک** (CTLs) (Cytotoxic or cytolytic T lymphocytes) می‌باشند. سلول‌های T یاریگر عمدتاً به واسطه سایتوکاین‌های ترشحی و مولکول‌های غشایی عمل کرده که سایر سلول‌ها را برای کشتن میکروب‌ها فعال می‌کنند. در حالی که سلول‌های سایتوتوکسیک، مولکول‌هایی تولید می‌کنند که مستقیماً سلول‌های آلوده میزبان را می‌کشند. برخی از لنفوسیت‌های T، به نام **سلول‌های T تنظیم‌کننده** (regulatory T cells)، عمدتاً باعث مهار پاسخ‌های ایمنی می‌شوند. خصوصیات لنفوسیت‌ها با جزئیات بیشتر در فصل ۲ و فصل‌های دیگر بحث خواهد شد.

لنفوسیت‌های T بکر پس از فعال شدن در اندام‌های لنفاوی ثانویه، به سلول‌های اجرایی تمایز یافته و بسیاری از آنها اندام‌های لنفاوی را ترک کرده و به سمت محل‌های عفونت مهاجرت می‌نمایند. هنگامی که این سلول‌های T مجری مجدداً با میکروب‌های همراه سلول برخورد می‌کنند، فعال می‌شوند و اعمالی را برای حذف این میکروب‌ها انجام می‌دهند. سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های T یاریگر $CD4^+$، باعث فراخوانی لکوسیت‌ها می‌شوند، سایتوکاین‌ها و پروتئین‌های غشای پلاسمایی، تولید مواد میکروب‌کش در فاگوسیت‌ها را تحریک می‌کنند. بنابراین، این سلول‌های T به فاگوسیت‌ها در کشتن پاتوژن‌های عفونی کمک می‌نمایند. سایر سلول‌های T $CD4^+$ یاریگر سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که به سلول‌های B در تولید یک کلاس خاص از آنتی‌بادی به نام IgE کمک کرده و باعث فعال‌سازی لکوسیت‌هایی به نام ائوزینوفیل‌ها می‌شوند و به این صورت می‌توانند کرم‌هایی را که برای فاگوسیتوز شدن بسیار بزرگ هستند، از بین ببرند. بعضی از سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ در اندام‌های لنفاوی باقی می‌مانند و از مولکول‌های غشایی و سایتوکاین‌ها جهت تحریک سلول‌های B برای تولید آنتی‌بادی‌های بسیار کارآمد و دارای عملکرد اختصاصی استفاده می‌کنند.

لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) $CD8^+$ سلول‌هایی را از بین می‌برند که میکروب‌ها را در سیتوپلاسمشان پناه داده‌اند. این میکروب‌ها ممکن است ویروس‌هایی باشند که بسیاری از انواع سلول‌ها را آلوده می‌سازند، یا باکتری‌هایی باشند که توسط ماکروفاژها بلعیده شده‌اند اما از وزیکول‌های فاگوسیتیک به داخل سیتوپلاسم (محلی دور از دسترس سیستم کشتن فاگوسیت‌ها که تا حد زیادی محدود به وزیکول‌ها است) فرار کرده‌اند. CTLها با از بین‌بردن سلول‌های آلوده، منبع عفونت را حذف می‌کنند. CTLها همچنین سلول‌های توموری راکه آنتی‌ژن‌هایی را به عنوان بیگانه بروز می‌دهند، از بین می‌برند.

در ادامه این کتاب جزئیات مراحل مختلف شناسایی، فعال‌شدن، تنظیم و اعمال اجرایی را در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو شرح خواهیم داد. اصول معرفی شده در این فصل در طی فصول کتاب تکرار می‌شود.

خلاصه

- ایمنی حفاظتی علیه میکروب‌ها در مراحل اولیه از طریق واکنش‌های ایمنی ذاتی و در مراحل بعدی از طریق پاسخ‌های ایمنی آداپتیو میانجیگری می‌شود. ایمنی ذاتی از طریق ساختارهای مشترک گروههایی از میکروب‌ها و مولکول‌های بیان شده توسط سلول‌های آسیب دیده میزبان تحریک می‌شود. ایمنی آداپتیو برای میکروب‌های مختلف و آنتی‌ژن‌های غیرمیکروبی اختصاصی می‌باشد و به دنبال برخوردهای پی‌درپی با آنتی‌ژن، افزایش می‌یابد (خاطره ایمونولوژیک).
- بسیاری از خصوصیات ایمنی آداپتیو برای عملکرد طبیعی آن، اهمیت اساسی دارند. این خصوصیات شامل ویژگی برای آنتی‌ژن‌های مختلف، گنجینهٔ متنوعی با توانایی شناسایی طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌ها، خاطره در

برخورد با آنتی‌ژن، توانایی تشخیص آنتی‌ژن‌های بیگانه از آنتی‌ژن‌های خودی هستند.

- ایمنی ممکن است در اثر پاسخ به آنتی‌ژن (ایمنی فعال) کسب شود و یا از طریق انتقال آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های اجرائی، ایجاد گردد (ایمنی غیرفعال).
- لنفوسیت‌ها، تنها سلول‌هایی هستند که توانایی شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن‌ها را دارند و بنابراین سلول‌های اصلی ایمنی آداپتیو می‌باشند. جمعیت کلی لنفوسیت‌ها، شامل تعداد زیادی کلون می‌باشد که هر کدام از کلون‌ها ویژگی و پذیرندهٔ آنتی‌ژن منحصر به خود را دارند. دو زیرگروه اصلی لنفوسیت‌ها عبارتند از: سلول‌های B و T که در پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و عملکردی با هم تفاوت دارند.
- پاسخ‌های ایمنی آداپتیو، به دنبال شناسایی آنتی‌ژن‌های بیگانه توسط لنفوسیت‌های اختصاصی آغاز می‌شوند. سلولهای تخصص‌یافته عرضه‌کننده آنتی‌ژن، آنتی‌ژن‌های میکروبی را بدام انداخته و آنها را برای شناسائی به لنفوسیت‌ها عرضه می‌کنند. لنفوسیت‌ها از طریق تکثیر و تمایز به سلول‌های مجری (که عملکرد آنها حذف آنتی‌ژن است)، و نیز سلول‌های خاطره (که باعث افزایش پاسخ در برابر برخوردهای بعدی با آنتی‌ژن می‌شود)، پاسخ ایجاد می‌کنند. حذف آنتی‌ژن معمولاً به کمک سلول‌های مجری مختلف نیاز دارد. جهت فعال‌شدن لنفوسیت‌ها، به آنتی‌ژن و سیگنال‌های اضافی که ممکن است از طریق میکروب‌ها یا پاسخ‌های ایمنی ذاتی در برابر میکروب‌ها فراهم شود، نیاز می‌باشد.
- ایمنی هومورال با واسطهٔ آنتی‌بادی‌هایی که توسط لنفوسیت‌های B و اخلاف تمایز یافتهٔ آنها، پلاسماسل‌ها، ترشح می‌شوند انجام می‌شود و مکانیسم دفاع علیه میکروب‌های خارج سلولی می‌باشد. آنتی‌بادی‌ها که محصولات لنفوسیت‌های B هستند، عفونت‌زایی میکروب‌ها را خنثی می‌کنند و از طریق فاگوسیت‌ها و فعال‌سازی سیستم کمپلمان، حذف میکروب‌ها را افزایش می‌دهند.
- ایمنی سلولی با واسطهٔ لنفوسیت‌های T و محصولات آنها نظیر سایتوکاین‌ها انجام می‌گیرد و در دفاع علیه میکروب‌های داخل سلولی اهمیت دارد. لنفوسیت‌های T یاریگر $CD4^+$ به ماکروفاژها در حذف میکروب‌های بلع شده کمک می‌کنند و به سلول‌های B در تولید آنتی‌بادی یاری می‌رسانند. لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$ سلول‌های حاوی پاتوژن‌های داخل سلولی را از بین می‌برند و در نتیجه ذخایر عفونت را حذف می‌کنند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Historical Ideas

*Burnet FM. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Aust J Sci.* 1957;20:67–69. (*A description of the clonal selection theory. Burnet received the Nobel Prize for his contributions to the understanding of immune recognition of self vs nonself. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1960/burnet/speech/.)

Cohn M, Mitchison NA, Paul WE, et al. Reflections on the clonal-selection theory. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:823–830.

*Ehrlich P. Croonian lecture: on immunity with special reference to cell life. *Proc Royal Soc Lond.* 1900. Also Ehrlich, P., Nobel lecture: partial cell functions. (*Ehrlich's side-chain theory was the first idea about specific antigen receptors in the immune system. See* http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/ehrlich%5dlecture.pdf.)

Jerne NK. The natural-selection theory of antibody formation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1955;41:849–857.

*Metchnikoff E. Nobel lecture: on the present state of the question of immunity in infectious diseases. (*The discovery of phagocytosis in defense against foreign invaders. See.* http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/mechnikov-lecture.html.)

Silverstein AM. Cellular versus humoral immunology: a century-long dispute. *Nat Immunol.* 2003;4:425–428.

Turk JL. Almroth Wright: phagocytosis and opsonization. *J Roy Soc Med.* 1994;87:576–577.

*von Behring E. Nobel lecture: serum therapy in therapeutics and medical science. (*The discovery of passive immunization with antibodies for the treatment of diphtheria and other infectious diseases. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1901/behring/lecture.)

*Wright AE. *Studies on Immunisation.* London: Constable; 1909. See also Turk JL. Almroth Wright: phagocytosis and opsonization. *J Roy Soc Med.* 1994;87:576-577. (*The discovery of antibody-mediated opsonization for phagocytosis. Wright's friendship with the playwright George Bernard Shaw led to Shaw modeling a main character in his play The Doctor's Dilemma after Wright and attributing to him the proposed treatment for disease—"Stimulate the phagocytes!"*)

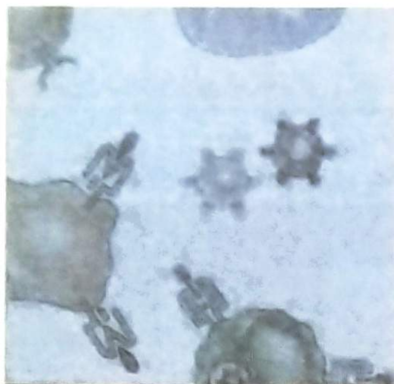
Evolution of the Immune System

Boehm T, Swann JB. Origin and evolution of adaptive immunity. *Annu Rev Anim Biosci.* 2014;2:259–283.

Flajnik MF. A cold-blooded view of adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:438–453.

Litman GW, Rast JP, Fugmann SD. The origins of vertebrate adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:543–553.

فصل ۲





سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی

در حالت طبیعی، سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی و آداپتیو به صورت سلول‌های گردشی در خون و لنف، و به صورت سلول‌های خارج عروقی در اندام‌های لنفاوی وجود دارند و تقریباً در تمام بافت‌ها، پراکنده شده‌اند. سازمان‌یابی آناتومیک این سلول‌ها در بافت‌های لنفاوی و توانایی آنها برای گردش و تبادل بین خون، لنف و بافت‌ها نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی دارد. سیستم ایمنی با چالش‌های بسیاری برای ایجاد پاسخ‌های محافظت کننده مؤثر علیه پاتوژن‌های عفونی روبرو است. اولاً، این سیستم باید بتواند به تعداد اندکی از میکروب‌های بسیار متفاوت که از هر نقطه‌ای وارد بدن می‌شوند، سریعاً پاسخ دهد. ثانیاً، در پاسخ ایمنی آداپتیو تعداد بسیار کمی از لنفوسیتهای بکر، وجود دارند که می توانند یک نوع آنتی‌ژن را بطور اختصاصی شناسایی کرده و به آن پاسخ می‌دهند. ثالثاً، مکانیسم‌های اجرایی سیستم ایمنی آداپتیو (آنتی‌بادیها و سلولهای T مجری) باید در محل‌هایی دور تر از محل شروع پاسخ ایمنی متمرکز شوند و میکروبها را از بین ببرند. ظرفیت سیستم ایمنی جهت برخورد با این چالش‌ها و انجام بهینهٔ اعمال حفاظتی، وابسته به پاسخ فوق‌العاده سریع و متنوع سلول‌های ایمنی و شیوه سازمان‌دهی این سلول‌ها در بافت‌های لنفاوی و توانایی آنها در مهاجرت از یک بافت به بافت دیگر می‌باشد.

این فصل، به توصیف سلول‌ها و بافت‌های ایجادکنندهٔ سیستم ایمنی می‌پردازد. در فصل ۳ الگوی گردش لنفوسیت‌ها در سراسر بدن و مکانیسم‌های مهاجرت لنفوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها ارائه می‌گردد.

سلول‌های سیستم ایمنی

سلول‌هایی که دارای نقش تخصصی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو هستند شامل فاگوسیت‌ها، سلول‌های

جدول ۱-۲. تعداد طبیعی سلول‌های خونی

	تعداد متوسط در هر mm^3	محدوده طبیعی
گلبول‌های سفید خون (لکوسیت‌ها)	۷۴۰۰	$۴۵۰۰-۱۱۰۰۰/mm^3$
نوتروفیل‌ها	۴۴۰۰	٪۴۰-۶۰٪
ائوزینوفیل‌ها	۲۰۰	٪۱-۴٪
بازوفیل‌ها	۴۰	<۱٪
لنفوسیت‌ها	۲۵۰۰	٪۲۰-۴۰٪
مونوسیت‌ها	۳۰۰	٪۲-۸٪

دندریتیک (DCs)، لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن و انواع دیگر لکوسیت‌ها می‌باشند که عملکرد آنها حذف آنتی‌ژن‌ها است. این سلول‌ها به طور خلاصه در فصل ۱ معرفی شدند. تقریباً همهٔ این سلول‌ها از سلول‌های بنیادی خونساز (HSCs) در مغز استخوان مشتق می‌شوند که به رده‌های منشعب شونده تمایز می‌یابند. سلول‌های ایمنی براساس پیش‌سازهای مشترکشان به سلول‌های میلوئیدی که شامل فاگوسیت‌ها و اغلب DCها می‌باشند، و سلول‌های لنفوئیدی که همه لنفوسیت‌ها را شامل می‌شوند، طبقه‌بندی می‌گردند. فراوانی برخی از این سلول‌ها در خون، در جدول ۱-۲ نشان داده شده است. اگرچه اکثر این سلول‌ها در خون وجود دارند، اما معمولاً پاسخ لنفوسیت‌ها به آنتی‌ژن‌ها در بافت‌های لنفاوی و سایر بافت‌ها روی می‌دهد و بنابراین احتمالاً با تغییر در تعداد لنفوسیت‌های خون همراه نیست.

بروز پروتئین‌های غشایی مختلف برای تشخیص جمعیت‌های مختلف سلول‌ها در سیستم ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای نمونه، بیشتر سلول‌های T یاریگر، پروتئین سطحی CD4 و بیشتر لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) یک پروتئین سطحی متفاوت بنام CD8 را بارز می‌کنند. این پروتئین‌های سطحی و بسیاری از پروتئین‌های سطحی دیگر در اغلب موارد به عنوان نشانگرها (markers) نام‌گذاری می‌شوند زیرا آنها انواع متفاوت جمعیت‌های سلولی را مشخص و از یکدیگر متمایز (mark) می‌نمایند. امروزه عملکرد اغلب این نشانگرها در سلول‌های بیان کننده آنها، مشخص شده است. رایج ترین روش جهت مشخص‌کردن بروز یک نشانگر خاص روی یک سلول، بررسی اتصال آنتی‌بادی اختصاصی نشانگر مورد نظر به سلول می‌باشد. در این زمینه، آنتی‌بادی‌های مورد اشاره به عنوان ابزار آنالیز توسط محققین یا پزشکان استفاده می‌شوند. صدها نوع مختلف آنتی‌بادی خالص به نام آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موجود می‌باشند، هر آنتی‌بادی برای مولکول خاصی اختصاصی است و با مواد شیمیایی نشان‌دار گردیده است که این امکان را فراهم می‌سازد که به آسانی بر روی سطوح سلولی و با استفاده از ابزار مناسب شناسایی شود (آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در فصل ۵ و روش‌های شناسایی آنتی‌بادی‌های نشان‌دار متصل شده به سلول‌ها در ضمیمهٔ III توضیح داده شده است). سیستم نامگذاری مجموعه تمایزی (cluster of differentiation, CD) به عنوان یک روش متحدالشکل مورد پذیرش جهت نام‌گذاری مولکول‌های سطح سلولی که برخی اوقات مشخص‌کنندهٔ ردهٔ سلولی یا مرحلهٔ تمایزی خاص می‌باشند، مورد استفاده قرار می‌گیرد؛ مولکول‌های سطح سلولی به وسیلهٔ مجموعه‌ای (cluster) از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال شناسایی می‌شوند. بنابراین به همهٔ پروتئین‌های سطح سلولی که از لحاظ آنتی‌ژنی قابل تمایز باشند و برخی کربوهیدرات‌ها یک شمارهٔ CD اختصاص داده می‌شود (مثل CD2 و CD1). اگرچه نشانگرهای CD در ابتدا برای تعیین زیر گروه‌های سلول‌های ایمنی در گردش (لکوسیت‌ها) ابداع شدند، اما روی همهٔ انواع سلول‌های بدن یافت می‌شوند. مولکول‌های سطح سلولی (که امروزه با شماره‌های CD مشخص می‌شوند) عملکردهای مهمی در پاسخ‌های ایمنی دارند و اهداف بسیاری از آنتی‌بادی‌های درمانی هستند که در درمان بیماری‌های التهابی و سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند. ضمیمهٔ I، لیست فعلی نشانگرهای CD لکوسیت‌ها را گردآوری کرده است که در این کتاب به آنها اشاره می‌شود.

فاگوسیت‌ها (Phagocytes)

فاگوسیت‌ها (بیگانه‌خوارها) از جمله نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها سلول‌هایی هستند که عملکرد اصلی آنها، بلع، تخریب میکروب‌ها و حذف بافت‌های آسیب دیده می‌باشد. پاسخ‌های عملکردی فاگوسیت‌ها در دفاع میزبان، شامل مراحل متوالی فراخوانی سلول‌ها به جایگاه عفونت،

جدول ۲-۲. ویژگی‌های متمایز کننده نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها

	نوتروفیل‌ها	ماکروفاژها
منشأ	HSCها در مغز استخوان	مونوسیت‌های خون: مشتق شده از HSCها در مغز استخوان (در واکنش‌های التهابی) بسیاری ماکروفاژهای مقیم بافت: مشتق شده از سلول‌های بنیادی در کیسه زرده و کبد جنینی (در تکامل اولیه)
طول عمر در بافت‌ها	۲-۱ روز	ماکروفاژهای التهابی: روزها یا هفته‌ها ماکروفاژهای مقیم بافت: سال‌ها
پاسخ‌ها به محرک‌های فعال کننده	سریع، عمر کوتاه، فعال‌شدن آنزیم‌های پیش‌ساخته	آهسته‌تر، طولانی‌تر، اغلب وابسته به نسخه‌برداری ژن جدید
فاگوسیتوز	بلع سریع میکروب‌ها	توانایی طولانی‌مدت بلع میکروب‌ها، سلول‌های آپوپتوتیک، دبری‌های بافتی و مواد بیگانه
واسطه‌های فعال اکسیژن	القای سریع توسط سرهم‌شدن فاگوسیت اکسیداز (انفجار تنفسی)	کمتر قابل توجه است
نیتریک اکسید	مقدار کم یا فقدان	القاء بعد از فعال‌شدن نسخه‌برداری از iNOS
دگرانولاسیون	پاسخ عمده، القاء توسط بازآرایی اسکلت سلولی	قابل توجه نیست
تولید سایتوکاین	میزان کم در هر سلول	عمده فعالیت عملکردی، مقادیر زیاد در هر سلول، نیازمند فعال‌شدن نسخه‌برداری از ژن‌های سایتوکاینی
تشکیل NET	القای سریع، به وسیلهٔ بیرون‌ریختن محتویات هسته‌ای	خیر
پیروپتوز	خیر	قابل توجه: فعال‌سازی کاسپاز ۱

در این جدول تفاوت‌های عمده نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها فهرست شده است. واکنش‌هایی که در جدول بالا خلاصه شده‌اند، در متن توصیف شده‌اند. قابل توجه است که دو نوع سلول ویژگی‌های مشترک بسیاری همچون فاگوسیتوز، کموتاکسی و توانایی مهاجرت از رگ‌های خونی به سوی بافت‌ها دارند.
HSC: سلول بنیادی خونساز، iNOS: نیتریک اکسید سنتاز قابل القاء، NET: دام‌های خارج سلولی نوتروفیل.

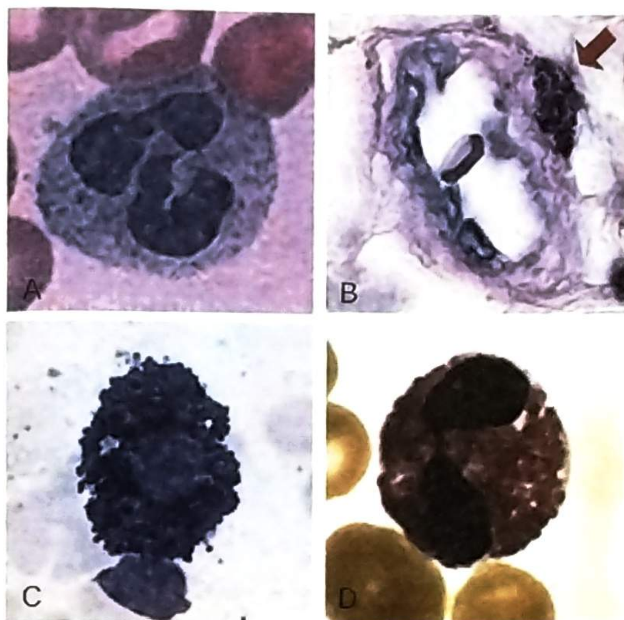
شناسایی میکروب‌ها و فعال‌شدن توسط آنها، بلع میکروب‌ها طی روند بیگانه‌خواری و انهدام میکروب‌های بلعیده شده می‌باشد. علاوه بر این، فاگوسیت‌ها از طریق تماس مستقیم و ترشح سایتوکاین‌ها با سلول‌های دیگر ارتباط برقرار می‌کنند تا از این طریق پاسخ‌های ایمنی را تقویت یا تنظیم نمایند.

نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌های خون که بعد از ورود به بافت‌ها به ماکروفاژها تمایز می‌یابند در مغز استخوان تولید می‌شوند، در خون گردش می‌کنند، و به مکان‌های التهاب فراخوانده می‌شوند. اگرچه هر دو به طور فعالی فاگوسیتوز کننده هستند ولی تفاوت‌های مهمی دارند (جدول ۲-۲). پاسخ نوتروفیل سریع‌تر و طول عمر این سلول‌ها بعد از ورود به بافت‌ها کوتاه است، در حالی که ماکروفاژها در بافت‌ها، برای مدت‌های طولانی می‌توانند زنده بمانند به طوری که پاسخ ماکروفاژ ممکن است برای مدت طولانی باقی بماند. نوتروفیل‌ها غالباً از طریق بازآرایی اسکلت سلولی و فعال‌سازی آنزیم، پاسخ‌های گذرا و سریع ایجاد می‌کنند، در حالی که پاسخ‌های ماکروفاژ بیشتر به نسخه‌برداری ژنی القاءشده و بروز پروتئین وابستگی دارد. به علاوه، همان‌طور که در ادامهٔ این فصل، بحث خواهیم کرد، زیررده‌هایی از ماکروفاژها وجود دارند که به طور طبیعی در بافت‌های سالم ساکن می‌شوند، اما نوتروفیل‌ها در بافت‌های سالم حضور ندارند. بیگانه‌خوارها دارای اعمال مهمی در ایمنی ذاتی

(فصل ۴ را ببینید) و همچنین در فاز اجرایی بعضی از پاسخ‌های ایمنی آداپتیو (فصل ۱۰ را ببینید) می‌باشند. همچنین بحث‌های جزئی‌تر در خصوص نقش بیگانه‌خوارها در پاسخ‌های ایمنی در فصول بعدی آورده می‌شود، این جا ما خصوصیات مورفولوژی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را توضیح خواهیم داد و به صورت خلاصه پاسخ‌های عملکردی آنها را معرفی خواهیم کرد.

نوتروفیل‌ها

نوتروفیل‌ها فراوان‌ترین جمعیت گلبول‌های سفید در گردش و سلول اصلی در واکنش‌های التهابی حاد می‌باشند. نوتروفیل‌ها به شکل سلول‌های کروی با قطر ۱۲-۱۵μm و دارای زوائد غشایی متعدد در گردش خون یافت می‌شوند. هسته هر نوتروفیل به سه تا پنج لوبول متصل به هم تقسیم می‌شود (شکل A، ۱-۲). نوتروفیل‌ها به دلیل مورفولوژی هسته‌شان، لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر (PMNs) نیز نامیده می‌شوند تا از سلول‌های مونونوکلئر (ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها)، که هستهٔ آنها چندلوبی نمی‌باشد، افتراق داده شوند. سیتوپلاسم این سلول‌ها حاوی دو نوع گرانول متصل به غشاء می‌باشد. اکثریت این گرانول‌ها به نام گرانول‌های اختصاصی پر از آنزیم‌هایی نظیر لیزوزیم، کلاژناز و الاستاز هستند. این گرانول‌ها تمایل به رنگ‌پذیری قوی با رنگ‌های بازی یا اسیدی (به ترتیب هماتوکسیلین و ائوزین) ندارند؛ این رنگ‌ها جهت تشخیص افتراقی نوتروفیل‌ها از دو نوع لکوسیت دیگر دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی در گردش خون به نام **بازوفیل‌ها** و **ائوزینوفیل‌ها** به کار می‌روند. سایر گرانول‌های نوتروفیل‌ها را به دلیل این که با رنگ‌های آزور A رنگ‌آمیزی می‌شوند، گرانول‌های آزوروفیلیک (azurophilic granules) می‌نامند که حاوی آنزیم‌ها (مانند میلوپراکسیداز) و مواد میکروب‌کش نظیر دیفنسین‌ها و کاتلیسیدین‌ها هستند که در فصل ۴ در مورد آنها بحث خواهد شد. نوتروفیل‌ها در مغز استخوانی گردشی تولید می‌شوند و دارای پیش‌سازهای مشترکی با مونوسیت‌ها هستند. تولید نوتروفیل‌ها به وسیلهٔ فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF) و فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت- ماکروفاژ (GM-CSF) تحریک می‌شود. یک انسان بالغ روزانه بیش از 1×10^{11} نوتروفیل تولید می‌کند و هر نوتروفیل قبل از مرگ فقط در حدود چند ساعت



شکل ۱-۲. مورفولوژی نوتروفیل‌ها، ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها. A) میکروگراف نوری رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا نوتروفیل خون، نشانگر هستهٔ چندلوبی می‌باشد، به همین دلیل این سلول‌ها لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئار نیز نامیده می‌شوند. همچنین در این شکل گرانول‌های سیتوپلاسمی کم رنگ مشخص است. **B)** میکروگراف نوری رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا قسمتی از پوست، نشانگر یک ماست‌سل (پیکان) در کنار عروق خونی کوچک است که با واسطهٔ حضور گلبول‌های قرمز در مجرا قابل تشخیص است. گرانول‌های سیتوپلاسمی در ماست‌سل که ارغوانی رنگ گرفته‌اند، پر از هیستامین و واسطه‌های دیگر می‌باشند که بر روی عروق خونی مجاور جهت افزایش جریان خون و تحویل پروتئین‌های پلاسما و لکوسیت‌ها به بافت تأثیر می‌گذارند. **C)** میکروگراف نوری رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا بازوفیل خون نشانگر خصوصیت دارابودن گرانول‌های سیتوپلاسمی به رنگ آبی می‌باشد. **D)** میکروگراف نوری رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا ائوزینوفیل خون، نشانگر خصوصیت هسته قطعه قطعه شده (segmented) و گرانول‌های سیتوپلاسمی قرمز رنگ می‌باشد.

یا نهایتاً تا ۵ روز، در خون گردش می‌نماید. نوتروفیل‌ها پس از ورود میکروب‌ها به سرعت، به نواحی عفونت مهاجرت می‌کنند. بعد از ورود به بافت، نوتروفیل‌ها تنها به مدت ۱ تا ۲ روز فعالیت داشته و سپس اغلب آنها می‌میرند.

عملکرد اصلی نوتروفیل‌ها فاگوسیتوز کردن میکروب‌ها، به خصوص میکروب‌های اپسونیزه شده، و فرآورده‌های

حاصل از سلول‌های نکروز شده و تخریب اینها در فاگولیزوزوم‌ها می‌باشد. علاوه بر این، نوتروفیل‌ها ممکن است محتویات گرانولی ترشح کنند و همچنین ممکن است با بیرون ریختن محتویات هسته‌ای خود تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی (neutrophil exracellular traps [NETs]) را تشکیل دهند که میکروب‌های خارج سلولی را بی‌حرکت می‌کنند و می‌کشند ولی ممکن است به بافت‌های سالم نیز آسیب برسانند.

فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای

سیستم فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، از سلول‌های در حال گردش به نام مونوسیت‌هاکه بسیاری از آنها بعد از مهاجرت به بافت‌ها تبدیل به ماکروفاژ می‌شوند، و ماکروفاژهای مقیم بافتی‌که ابتدا در طی زندگی جنینی از کیسه زرده یا پیش‌سازهای خون‌ساز مشتق می‌شوند، تشکیل شده است.

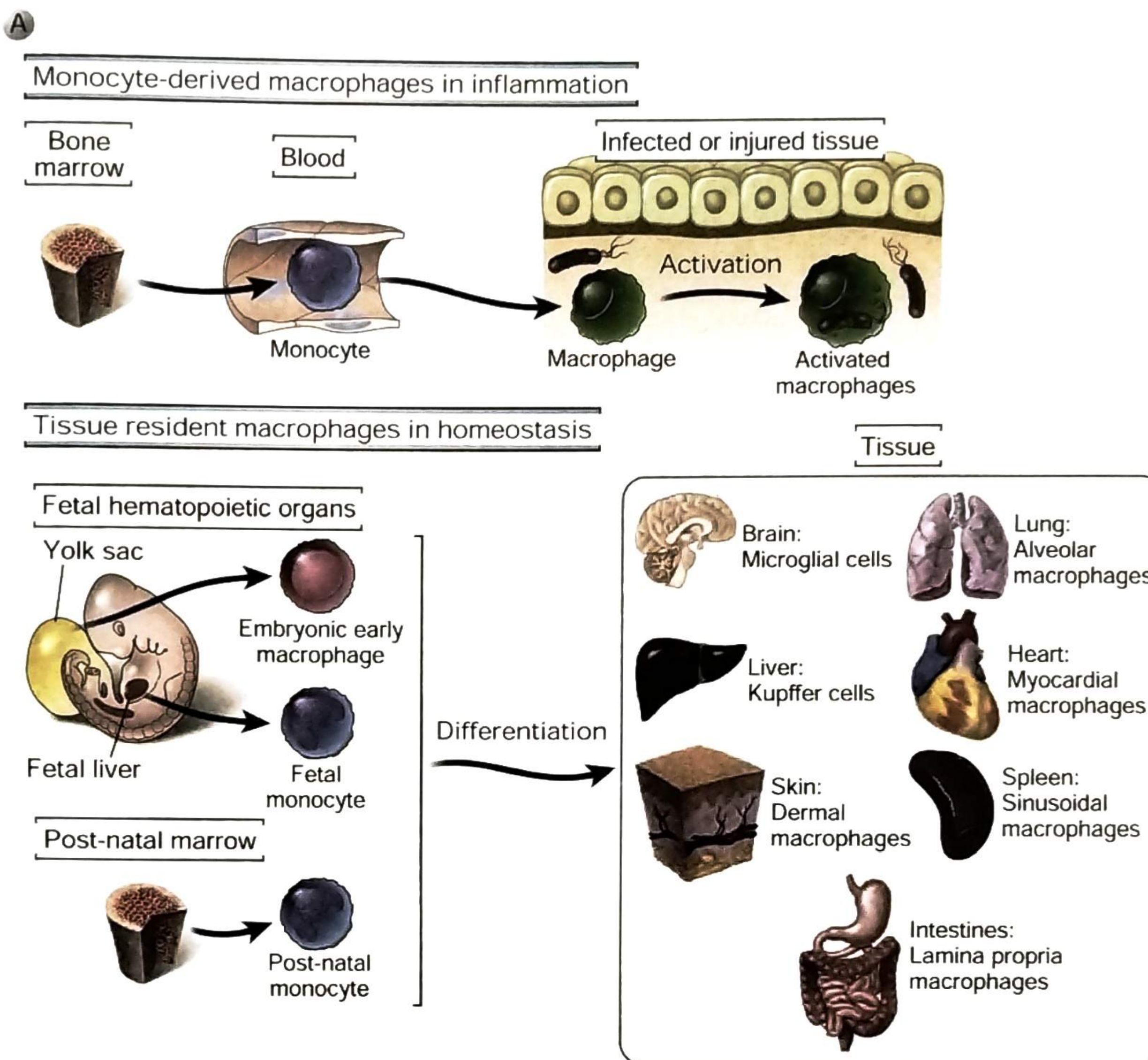
تکامل ماکروفاژها و مونوسیت‌ها

پس از تولد، سلول‌های ردهٔ مونوسیتی- ماکروفاژی تحت تأثیر سایتوکاینی به نام فاکتور محرک کلونی مونوسیت (یا ماکروفاژ) (M-CSF) از سلول‌های پیش‌ساز متعهد شده در مغز استخوان منشأ می‌گیرند. این پیش‌سازها بالغ شده و به مونوسیت‌هایی تبدیل می‌شوند که در جریان خون وارد شده و گردش می‌کنند، جایی که طول عمر کوتاه حدود ۱ تا ۷ روز دارند (شکل ۲-۲). مونوسیت‌های خون به طور مؤثری به درون جایگاه‌های بافتی عفونت یا آسیب فراخونده می‌شوند، و بنابراین اغلب ماکروفاژهای موجود در محل‌های التهاب، از نوع مشتق از مونوسیت هستند.

اغلب ماکروفاژهای مقیم بافتی با طول عمر طولانی از مغز استخوان مشتق نشده‌اند بلکه در طی تکامل جنینی از پیش‌سازهای کیسه زرده یا کبد جنینی منشأ گرفته‌اند این سلول‌ها ظرفیت خود نوسازی دارند و بنابراین می‌توانند تعداد ثابتی از خود را حفظ کنند. آنها اغلب بسته به عضوی که در آن مقیم می‌شوند، خصوصیات ظاهری (فنوتیپ) تخصص یافته‌ای به خود می‌گیرند (شکل ۲-۲ را ببینید). سلول‌های کوپفر که پوشانندهٔ سینوزوئیدها در کبد هستند، ماکروفاژهای آلوئولار در ریه و سلول‌های میکروگلیال در مغز مثال‌هایی از ماکروفاژهای مقیم در بافت‌ها هستند. در حالت پایدار بدن، مونوسیت‌های خون به میزان کمی به درون بافت‌های سالم فراخوانده می‌شوند، که در آنجا به ماکروفاژهای مقیم بافتی تمایز می‌یابند. این مسیر تمایز مونوسیت به ماکروفاژهای بافتی، خودنوسازی سلول‌های با منشأ جنینی را تکمیل می‌کند و مسئول انواع مختلف ماکروفاژهای مقیم در بافت‌های مختلف می‌باشد.

زیر رده‌های مونوسیت‌ها

مونوسیت‌ها ۱۵μm-۱۰ قطر داشته و حاوی هسته لوبیائی‌شکل و سیتوپلاسم گرانول‌دار ظریفی هستند؛ در سیتوپلاسم آنها، لیزوزوم‌ها، واکوئل‌های فاگوسیتیک و فیلامان‌های اسکلت سلولی دیده می‌شود (شکل ۳-۲). همه مونوسیت‌های انسانی مولکول‌های مجموعه سازگاری بافتی اصلی (MHC) نوع CD11b ،II و CD86 را بیان می‌کنند و همه مونوسیت‌های موش CD11b ،CD115 و CD64 را بارز می‌کنند. مونوسیت‌ها، سلول‌های ناهمگنی هستند و زیر رده‌های متفاوتی دارند که توسط عملکرد و مارکرهای سطح سلولی و نه از طریق مورفولوژی افتراق داده می‌شوند. هم در انسان‌ها و هم در موش‌ها فراوان‌ترین مونوسیت‌ها که مونوسیت‌های کلاسیک یا مونوسیت‌های التهابی (که ۹۰ تا ۹۵٪ از مونوسیت‌های خون را در انسان تشکیل می‌دهند) نامیده می‌شوند، واسطه‌های التهابی تولید می‌کنند، فاگوسیتوز کننده هستند و به سرعت به محل عفونت یا آسیب بافتی فراخوانده می‌شوند. نوع دوم مونوسیت‌های در گردش، که مونوسیت‌های غیرکلاسیک (۵٪ تا ۱۰٪مونوسیت‌های خون) نام دارند، بعد از عفونت یا آسیب به بافت‌ها فراخوانده می‌شوند و در ترمیم مشارکت می‌کنند. مونوسیت‌های التهابی/ کلاسیک اغلب از طریق بیان نسبتاً بالای CD14 (انسان) یا Ly6C و CCR2 (موش) از مونوسیت‌های غیرکلاسیک افتراق داده می‌شوند. برخی از مونوسیت‌های غیرکلاسیک به خزیدن در طول سطوح اندوتلیال معروف هستند (تحت عنوان گشت زدن [Patrolling] توصیف می‌شود)، آنها در آنجا میکروپارتیکل‌های لومینال را پاک‌سازی می‌کنند و ممکن است نقش مهمی در حذف میکروب‌های در گردش و ترمیم نقایص سد اندوتلیال داشته باشند. ارتباط تکاملی بین زیررده‌های مونوسیتی کاملاً شناخته نشده است.



شکل ۲-۲. بلوغ فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای. **A.** مسیرهای تکاملی ماکروفاژ. در طی واکنش‌های التهابی، پیش‌سازها در مغز استخوان مونوسیت‌های در گردش خون را به وجود می‌آورند که به بافت‌های محیطی وارد شده و بالغ شده و به ماکروفاژهای با عمر کوتاهی تبدیل می‌شوند که به صورت موضعی فعال می‌شوند. بسیاری از ماکروفاژهای مقیم بافت در دوران جنینی از پیش‌سازهای خون‌ساز اولیهٔ در کیسه زرده و از پیش‌سازهای خون‌ساز کبد جنینی و مغز استخوان ایجاد می‌شوند. مونوسیت‌های خون در دوران پس از تولد می‌توانند مقادیر متغیری از ذخیره مقیم بافتی از ماکروفاژها را در بافت‌های مختلف فراهم کنند.

عملکردهای ماکروفاژها

ماکروفاژها در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو علیه عفونت‌ها و در ترمیم بافت‌های آسیب دیده، نقش‌های ضروری بازی می‌کنند (شکل ۴-۲).

- عملکرد اصلی ماکروفاژهای مشتق از مونوسیت در دفاع میزبان، بلعیدن میکروب‌ها از طریق روند فاگوسیتوز و سپس کشتن میکروب‌های بلعیده شده می‌باشد. مکانیسم‌های فاگوسیتوز و کشتن که در فصل ۴ اشاره خواهد شد، شامل تشکیل ارگانل‌های سیتوپلاسمی متصل به غشای محتوی میکروب‌ها، ادغام این ارگانل‌ها با لیزوزوم‌ها، تولید آنزیمی واسطه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن که برای میکروب‌ها سمی هستند در لیزوزوم‌ها و هضم پروتئین‌های میکروبی توسط آنزیم‌های

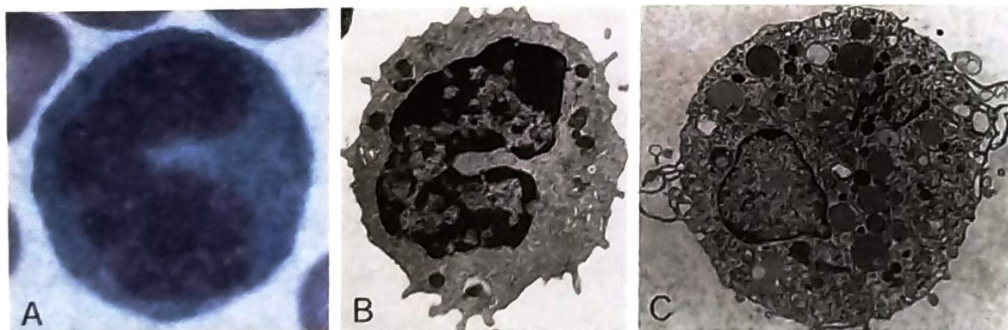
B

Yolk Sac
Fetal liver
Bone marrow

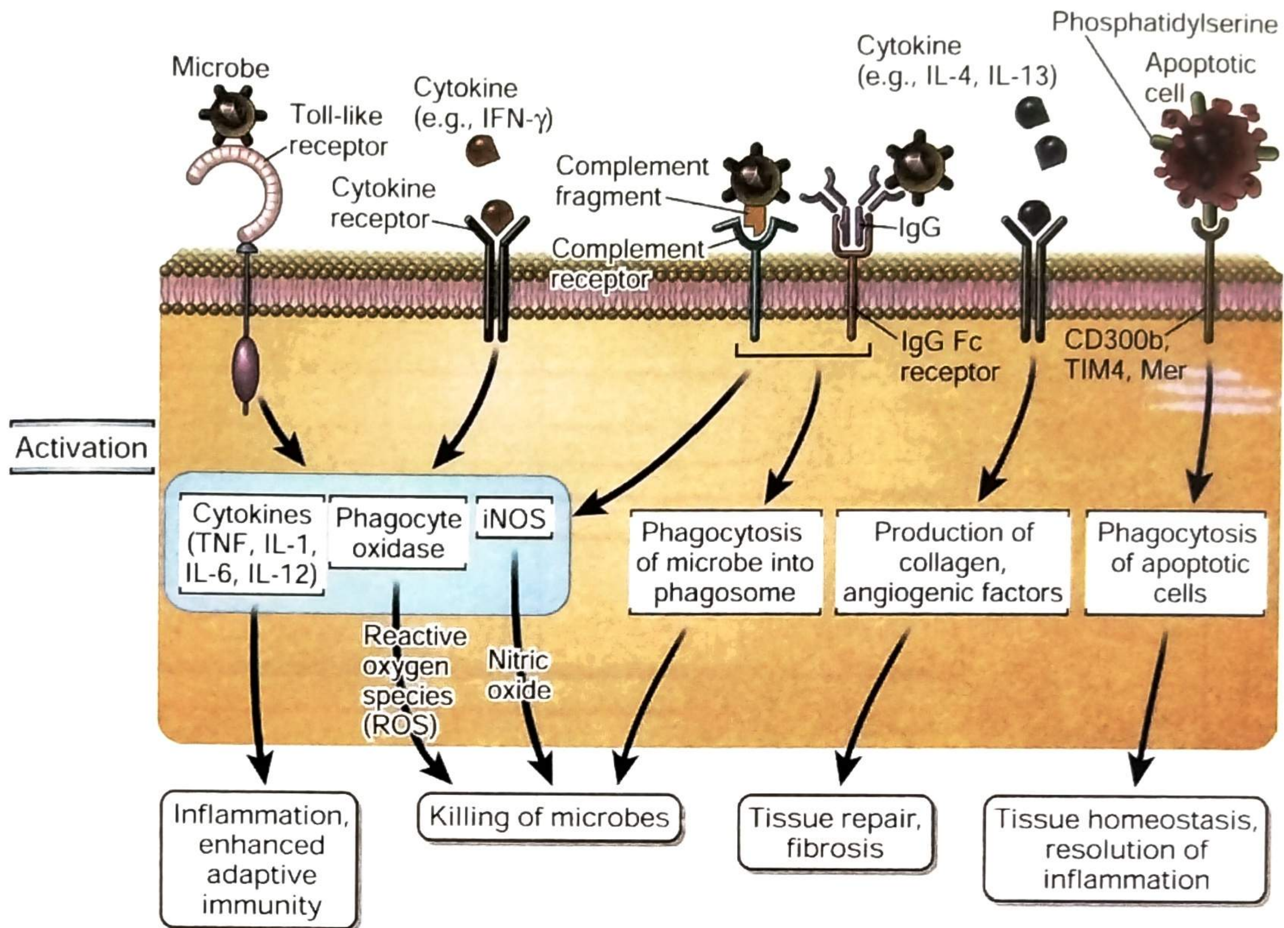
Embryo
Birth
2 months
Adult

Brain
Epidermis
Lung
Liver
Heart
Pancreas
Gut
Dermis

شکل ۲-۲ (ادامه). B. مشارکت نسبی هر یک از پیش‌سازهای موجود در کیسه زرده، کبد جنینی و مغز استخوان پس از تولد، در تولید ماکروفاژهای ساکن در بافت‌های مختلف در شرایط پایدار، که از طریق مطالعات نقشهٔ سرنوشت سلولی (cell fate mapping studies) در موش مشخص شده است.



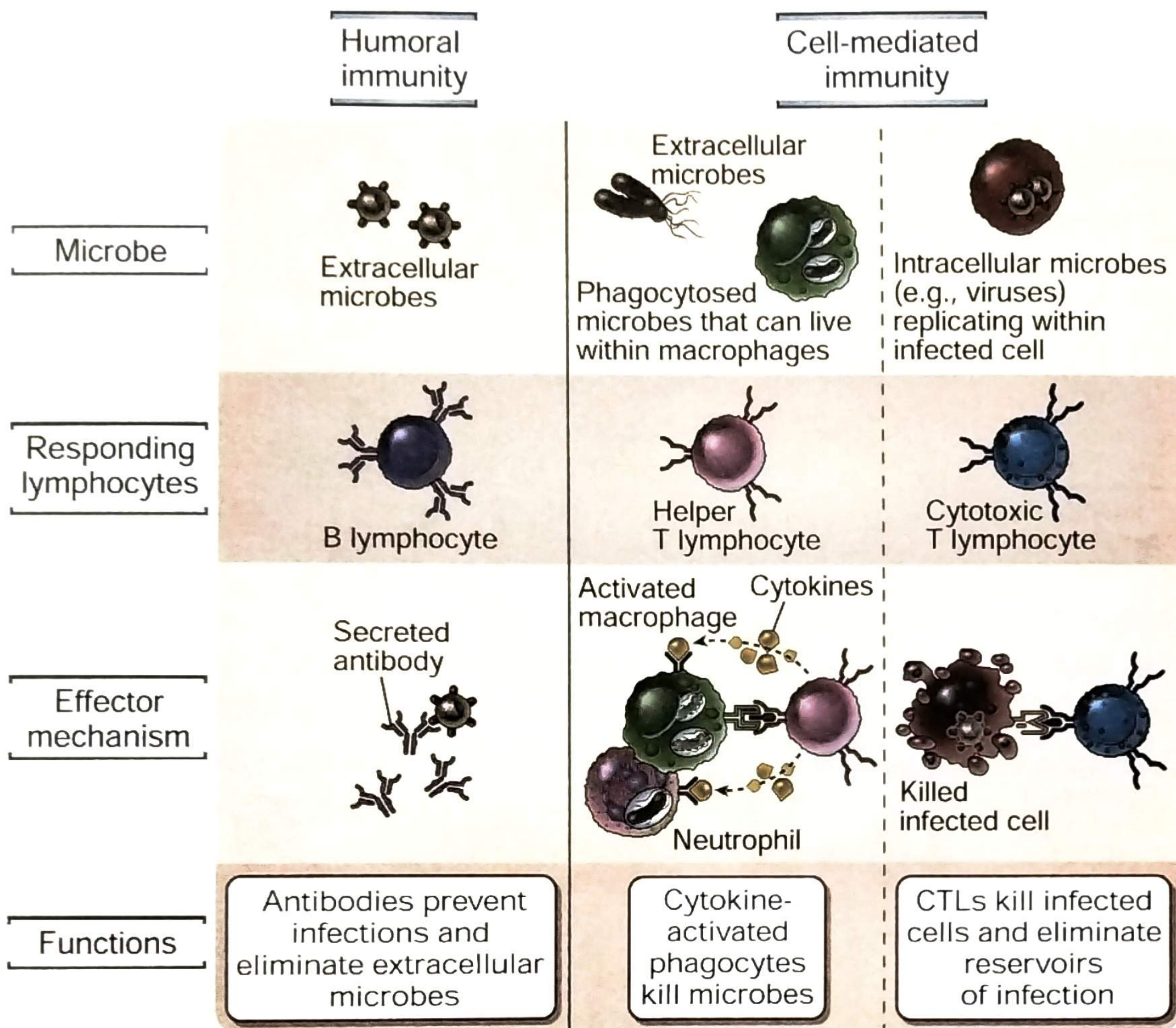
شکل ۳-۲. مورفولوژی فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای. A. میکروگراف نوری یک مونوسیت در اسمیر خون محیطی **B.** میکروگراف الکترونی یک مونوسیت خون محیطی و **C.** میکروگراف الکترونی از ماکروفاژ بافتی فعال شده نشانگر واکوئول‌های فاگوسیتیک متعدد و ارگانل‌های سیتوپلاسمی می‌باشد.



شکل ۴-۲. اعمال ماکروفاژها. ماکروفاژها توسط محصولات میکروبی نظیر لیپوپلی‌ساکارید و توسط اینترفرون γ (IFN-γ) تولید شده از سلول‌های کشنده طبیعی، فعال می‌شوند. فعال‌شدن ماکروفاژ منجر به فعال‌سازی فاکتورهای نسخه‌برداری، نسخه‌برداری از ژن‌های مختلف، و ساخته‌شدن پروتئین‌هایی که عملکردهای این سلول‌ها را میانجی‌گری می‌کنند، می‌گردد. در ایمنی وابسته به سلول آداپتیو، ماکروفاژها توسط محرک‌های حاصل از لنفوسیت‌های T (لیگاند CD40 و IFN-γ) فعال می‌شوند، و اساساً به روش مشابهی پاسخ می‌دهند (شکل ۷-۱۰ را ببینید). ماکروفاژها همچنین ممکن است توسط سیگنال‌های دیگری که منجر به ترمیم بافتی و فیبروز می‌شوند، نیز فعال شوند (نشان داده نشده است). IgG: ایمونوگلبولین G؛ IL: اینترلوکین؛ iNOS: نیتریک اکسید سنتاز القایی؛ TIM4: ایمونوگلبولین ۴ سلول T.

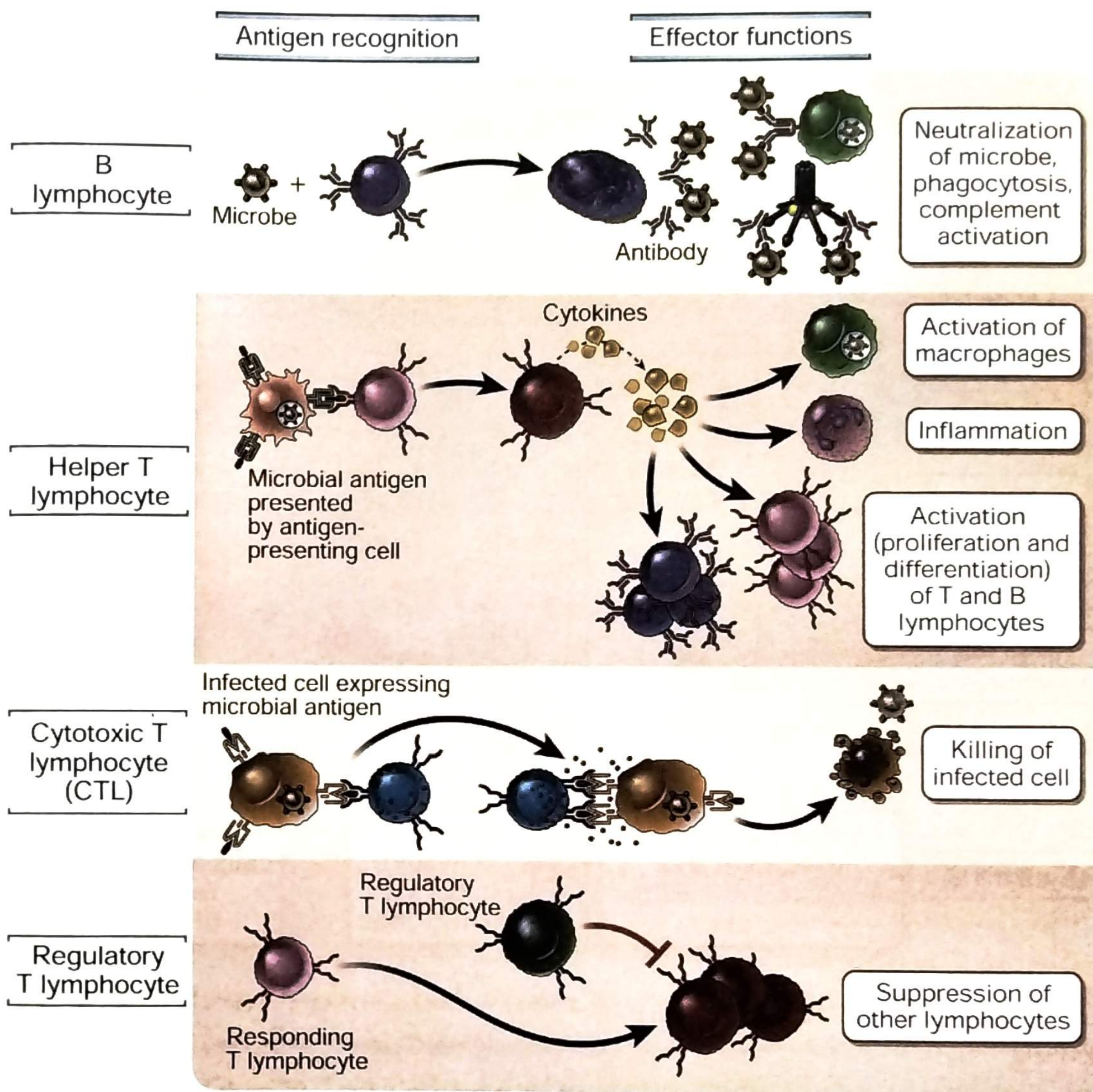
پروتئولیتیک می‌باشد.

- ماکروفاژهای مقیم بافت به عنوان سلول‌های نگهبان عمل می‌کنند، به گونه‌ای که حضور میکروب‌ها را تشخیص می‌دهند و از طریق ترشح سایتوکاین‌هایی که آغاز کننده و سپس تقویت کننده پاسخ‌های محافظتی علیه میکروب‌ها هستند، به آنها پاسخ می‌دهند. برخی از این سایتوکاین‌ها بر روی سلول‌های اندوتلیال پوشاننده عروق خونی تأثیر می‌گذارند و موجب افزایش فراخوانی مونوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها از خون به جایگاه‌های عفونت می‌شوند. سایر سایتوکاین‌های ساخته شده توسط ماکروفاژهای فعال شده بر روی لکوسیت‌ها عمل می‌کنند و موجب تحریک مهاجرت آنها به بافت‌های محل عفونت یا آسیب می‌شوند. به برخی از سایتوکاین‌های مهم منشأ گرفته از ماکروفاژها در فصل ۴ اشاره خواهد شد.
- ماکروفاژهایی که میکروب‌ها را دربر گرفته‌اند ممکن است در اثر مولکول‌های میکروبی القا شوند تا دچار یک فرم التهابی مرگ به نام پیروپتوزیس (pyroptosis) شوند، این مرگ نتیجهٔ فعال‌سازی کمپلکس آنزیمی سیتوپلاسمی به نام اینفلامازوم می‌باشد، که در فصل ۴



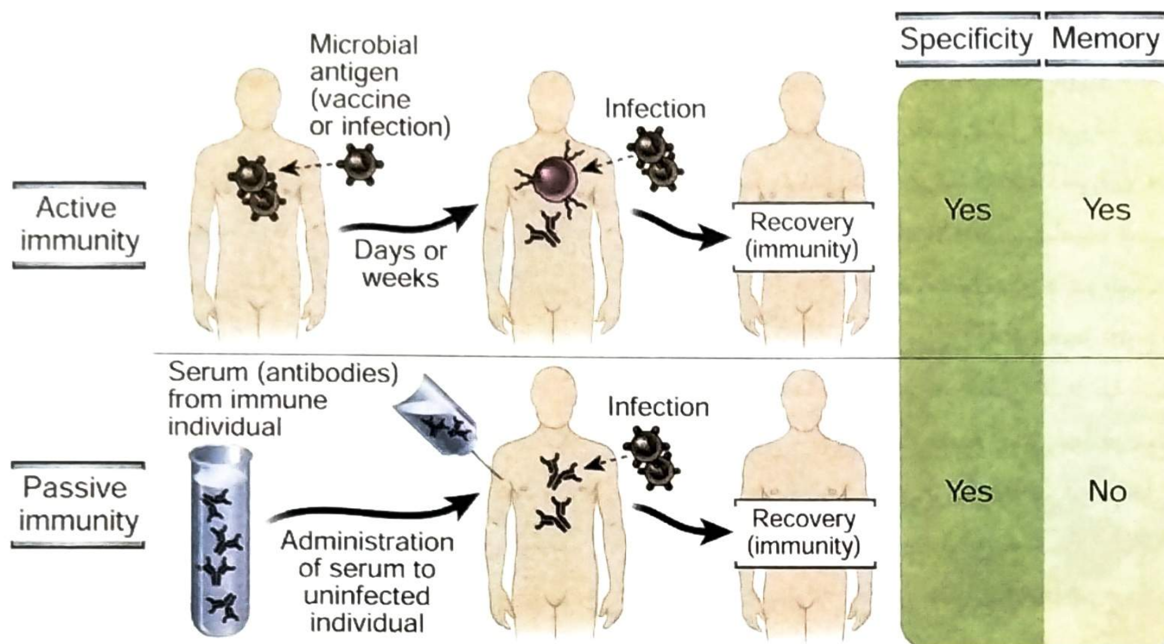
شکل ۴-۱. انواع ایمنی آداپتیو. در ایمنی هومورال، لنفوسیت‌های B آنتی‌بادی‌ها را ترشح می‌کنند که از عفونت‌ها جلوگیری کرده و میکروب‌های خارج سلولی را حذف می‌کنند. در ایمنی با واسطه سلولی، لنفوسیت‌های T یاریگر، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها را فعال می‌کنند تا میکروب‌های فاگوسیت شده را بکشند، یا لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک مستقیماً سلول‌های آلوده را تخریب می‌کنند.

از فردی که ایمن‌شده به فرد دیگری که با آنتی‌ژن برخورد نداشته، انتقال داد (شکل ۶-۱). گیرنده چنین انتقالی بدون این که برخورد قبلی و یا پاسخ‌دهی در برابر آن آنتی‌ژن را داشته باشد، به آن آنتی‌ژن خاص ایمنی پیدا می‌کند. بنابراین این نوع ایمنی را، **ایمنی غیرفعال** (passive immunity) می‌نامند. یک نمونه فیزیولوژیک مهم از ایمنی غیرفعال، انتقال آنتی‌بادی‌های مادری از طریق جفت به جنین است که به نوزاد قدرت مبارزه با عفونت‌ها را برای چندین ماه و قبل از اینکه خود وی توانایی تولید آنتی‌بادی را کسب کند، اعطا می‌نماید. ایمونیزاسیون غیرفعال همچنین یک روش مفید پزشکی برای ایجاد مقاومت سریع و بدون انتظار جهت توسعه پاسخ ایمنی فعال، است. ایمونیزاسیون غیرفعال علیه توکسین‌های بالقوه کشنده از طریق تجویز آنتی‌بادی‌ها از حیوانات و یا افراد ایمن شده، یک روش درمانی نجات‌بخش برای عفونت هاری (rabies) و مارگزیدگی می‌باشد. بیماران مبتلا به برخی بیماری‌های نقص ایمنی ژنتیکی، از طریق انتقال آنتی‌بادی‌های جمع‌آوری شده (pooled) از اهداکنندگان سالم، به صورت غیرفعال ایمونیزه می‌شوند.



شکل ۵-۱. کلاس‌های لنفوسیت‌ها. لنفوسیت‌های B، انواع مختلف آنتی‌ژن‌ها را شناسایی کرده و به سلول‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی تکامل می‌یابند. لنفوسیت‌های T یاریگر، آنتی‌ژن‌ها را در سطح سلولهای عرضه کننده آنتی‌ژن شناسایی کرده و سایتوکاین‌ها را ترشح می‌کنند که باعث تحریک مکانیسم‌های مختلف ایمنی و التهاب می‌شوند. لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک، آنتی‌ژن‌های درون سلول‌های آلوده را شناسایی کرده و این سلول‌ها را از بین می‌برند. سلول‌های T تنظیم کننده پاسخ‌های ایمنی (برای مثال به آنتی‌ژن‌های خودی) را سرکوب می‌نمایند.

اولین کار تجربی برای نمایش ایمنی هومورال در سال ۱۸۹۰ توسط امیل فون بهرینگ (Emil von Behring) و شیباسابورو کیتازاتو (Shibasaburo Kitasato) و با استفاده از استراتژی ایمونیزاسیون غیرفعال ارائه شد. آنها نشان دادند که اگر سرم حیواناتی را که با یک نوع ضعیف شده از سم دیفتری ایمن شده‌اند، به حیوانات غیرایمن انتقال دهند، حیوانات گیرنده به طور اختصاصی در برابر عفونت دیفتری مقاومت پیدا می‌کنند. اجزاء فعال سرم را پادزهر (antitoxins) نامیدند؛ زیرا قادر بود آثار بیماری‌زائی سم دیفتری را خنثی کند. این نتیجه منجر به درمان عفونت دیفتری کشنده از



شکل ۶-۱. ایمنی فعال و غیرفعال. ایمنی فعال از طریق پاسخ میزبان به یک میکروب یا آنتی‌ژن میکروبی ایجاد می‌شود، در حالی که ایمنی غیرفعال از طریق انتقال انتخابی (adoptive) آنتی‌بادی‌ها یا لنفوسیت‌های T اختصاصی میکروب ایجاد می‌گردد. هر دو شکل ایمنی، باعث مقاومت به عفونت می‌گردند و برای آنتی‌ژن‌های میکروبی اختصاصی هستند، اما فقط پاسخ‌های ایمنی فعال، خاطره ایمونولوژیک ایجاد می‌نمایند. انتقال غیرفعال آنتی‌بادی‌ها، در طی بارداری (از مادر به جنین) اتفاق می‌افتد و تزریق آنتی‌بادی‌ها به صورت درمانی، برای ایجاد ایمنی حفاظتی غیرفعال سریع در برابر توکسین‌های کشنده مورد استفاده قرار می‌گیرد. لنفوسیت‌ها تنها بین حیواناتی که از لحاظ ژنتیکی یکسان هستند، می‌توانند منتقل شوند. در انسان‌ها، لنفوسیت‌های یک فرد دیگر به عنوان بیگانه شناسایی شده و رد می‌شوند.

طریق تجویز پادزهر گردید؛ این دستاورد باعث دریافت اولین جایزهٔ نوبل در فیزیولوژی یا پزشکی توسط فون بهرینگ شد. در دههٔ ۱۸۹۰ پل ارلیش (Paul Ehrlich) ادعا کرد که سلول‌های سیستم ایمنی از طریق پذیرنده‌هایی، که او آنها را زنجیره‌های جانبی (side chains) نامید، قادر هستند سموم میکروبی را شناسایی کنند و در ادامه با ترشح این پذیرنده‌ها با میکروب‌ها مقابله کنند. او واژهٔ *آنتی‌بادی‌ها* (به دست آمده از واژهٔ ***antikörper*** در آلمانی) را برای پروتئین‌های سرم که به مواد خارجی مثل سموم متصل می‌شوند و همچنین واژهٔ *آنتی‌ژن* را برای موادی که باعث تولید آنتی‌بادی‌ها می‌شوند به کار برد. در تعریف جدید، آنتی‌ژن به مولکول‌هایی اطلاق می‌گردد که به پذیرنده‌های اختصاصی لنفوسیت‌ها متصل می‌شوند و ممکن است قادر به تحریک پاسخ ایمنی باشند و یا قادر به انجام این کار نباشد. در تعریف سختگیرانه‌تر موادی که قادر به تحریک پاسخ ایمنی باشند را **ایمونوژن** می‌نامند، اما واژهٔ آنتی‌ژن اغلب مترادف با ایمونوژن بکار برده می‌شود.

خصوصیات آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌ژن‌ها در فصل ۵ ارائه خواهد شد. مفاهیم ارائه شده توسط ارلیش، یک مدل پیش‌گویی‌کننده برجسته برای اختصاصیت ایمنی آداپتیو بودند. این مطالعات اولیه بر روی آنتی‌بادی‌ها، منجر به پذیرش کلی تئوری هومورال‌بودن ایمنی گردید که براساس آن دفاع میزبان علیه عفونت‌ها با واسطهٔ مواد موجود در مایعات بدن (تحت عنوان humors) انجام می‌گیرد.

نخستین بار الی مچنیکوف (Èlie Metchnikoff) تئوری سلولی بودن ایمنی که بر اساس آن سلول‌های میزبان میانجی‌های اصلی ایمنی هستند، را ارائه کرد. او در سال ۱۸۸۳ یافته خود را، با نشان‌دادن فاگوسیت‌ها پیرامون خاری که به درون یک لارو ستاره دریایی شفاف فرو رفته بود، منتشر کرد که شاید نخستین شاهد تجربی در زمینه پاسخ‌دهی سلول‌ها به مهاجمین بیگانه بود. ارلیش و مچنیکوف به دلیل شناسایی اصول اساسی ایمنی، جایزهٔ نوبل را به صورت مشترک در سال ۱۹۰۸ دریافت کردند. Sir Almroth

Wright در اوایل دهه ۱۹۰۰ مشاهده کرد که عواملی در سرم ایمن‌شده وجود دارند که فاگوسیتوز باکتری‌ها را با پوشاندن آنها افزایش می‌دهند، این فرآیند که **اپسونیزه‌شدن** (opsonization) نامیده شد، تأیید می‌کرد که آنتی‌بادی‌ها میکروب‌ها را آماده می‌کنند تا به وسیلهٔ فاگوسیت‌ها بلعیده شوند. طرفداران اولیه ایمنی سلولی نمی‌توانستند ثابت کنند که ایمنی حفاظتی اختصاصی علیه میکروب‌ها به وسیله سلول‌ها ایجاد می‌شود. اهمیت ایمنی سلولی در دفاع میزبان در دهه ۱۹۵۰ کاملاً ثابت شد؛ وقتی که نشان داده شد که مقاومت در برابر یک باکتری داخل سلولی، لیستریا منوسیتوژنز (*Listeria monocytogenes*)، را می‌توان توسط سلول‌ها و نه سرم به حیوانات انتقال داد. اکنون، می‌دانیم که ویژگی ایمنی با واسطه سلولی، مربوط به لنفوسیت‌های T است که اغلب با سایر سلول‌ها مانند فاگوسیت‌ها در جهت حذف میکروب‌ها، همکاری می‌کنند.

از نظر بالینی، ارزیابی پاسخ ایمنی (بطور غیرمستقیم) نسبت به میکروبی که بدن قبلا با آن مواجه شده، امکان‌پذیر است که این کار با بررسی حضور محصولات پاسخ‌های ایمنی(نظیر آنتی‌بادی‌های اختصاصی آنتی‌ژنهای میکروبی موجود در سرم) و یا با تجویز مواد خالص شده میکروبی و ارزیابی واکنش‌ها نسبت به این مواد امکان‌پذیر است. واکنش نسبت به آنتی‌ژن تنها در فردی که قبلا با آن آنتی‌ژن مواجه شده، قابل مشاهده است که نشان‌دهندهٔ حضور سلول‌های خاطره علیه آن آنتی‌ژن می‌باشد. به این اشخاص، افراد *"حساس‌شده"* به آنتی‌ژن (*sensitized*) و به خود واکنش *"حساسیت"* (*sensitivity*) نسبت به آن آنتی‌ژن گفته می‌شود. چنین واکنشی به یک آنتی‌ژن میکروبی نشان می‌دهد که افراد حساس‌شده قادر به ایجاد یک پاسخ ایمنی محافظتی در برابر میکروب می‌باشند.

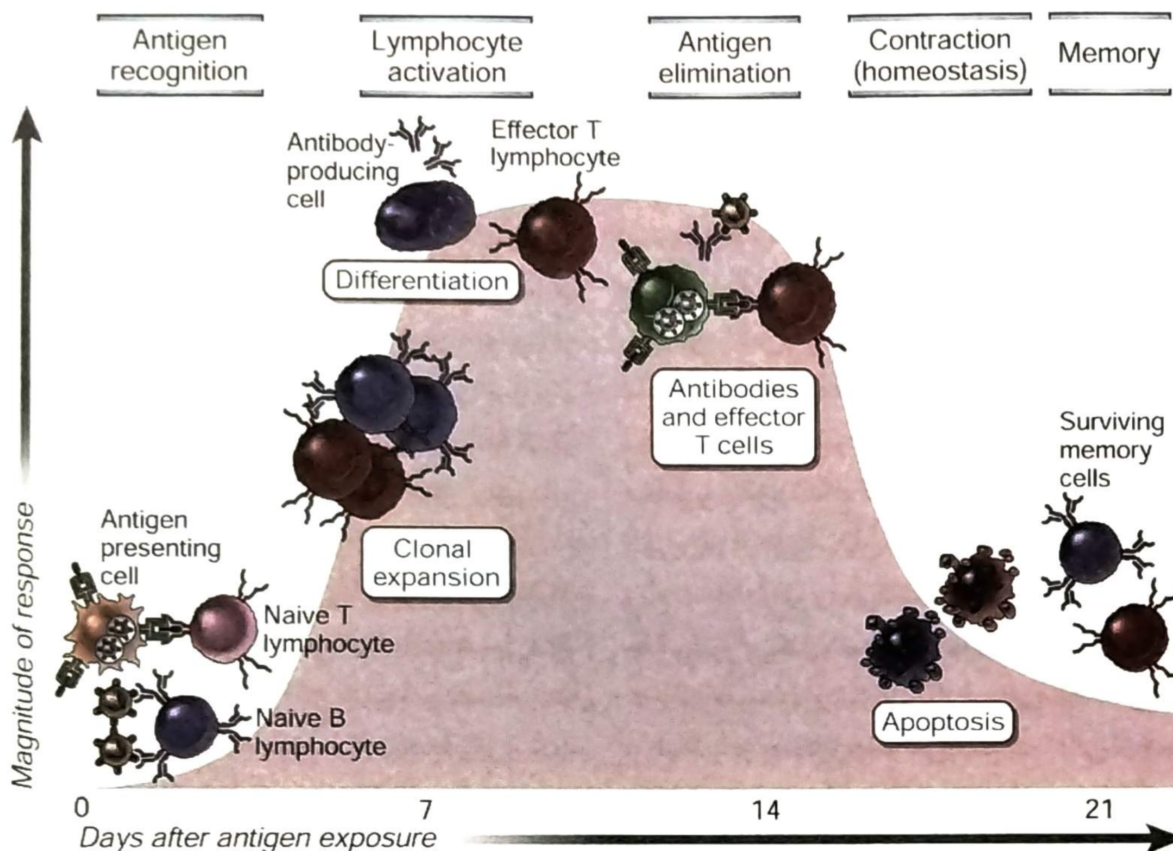
آغاز و گسترش پاسخ‌های ایمنی آداپتیو

پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به صورت چندین مرحله و با برداشت آنتی‌ژن آغاز شده و با فعال‌شدن لنفوسیت‌های اختصاصی ادامه پیدا می‌کند (شکل ۷-۱).

اکثر میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها از سطوح اپی‌تلیال وارد شده و در بافت‌ها کلونیزه می‌شوند، سپس پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به این آنتی‌ژن‌ها، در اندام‌های لنفاوی ثانویه (محیطی) گسترش می‌یابند. برای آغاز پاسخ ایمنی آداپتیو، نیاز به گرفتن آنتی‌ژن و ارائه آن به لنفوسیتهای اختصاصی می‌باشد. سلول‌هایی که این نقش را بر عهده دارند، **سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (antigen presenting cells or [APCs])** نامیده می‌شوند. تخصص‌یافته‌ترین APCها، **سلول‌های دندریتیک (DCs)** هستند که آنتی‌ژنهای میکروبی را که از محیط خارج وارد بدن می‌شوند، بدام انداخته و پس از انتقال آنها به اندام‌های لنفاوی، آنتی‌ژن را جهت آغاز پاسخ ایمنی به لنفوسیت T بکر ارائه می‌نمایند. انواع دیگری از سلولها نیز در مراحل مختلف پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی به عنوان APC عمل می‌کنند. در فصل ۶ عملکردهای APCها شرح داده خواهد شد.

لنفوسیت‌های بکر (naive lymphocytes) پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را بیان می‌کند اما هنوز به آنتی‌ژن پاسخ نداده‌اند. فعال‌شدن این لنفوسیت‌ها توسط آنتی‌ژن، منجر به تکثیر این سلول‌ها و در نتیجه بزرگ‌تر شدن کلون‌های اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود، فرآیندی که **گسترش کلونال (clonal expansion)** نامیده می‌شود. به دنبال آن، تمایز لنفوسیت‌های فعال شده به سلول‌هایی که توانایی حذف آنتی‌ژن را دارند انجام می‌شود. این سلول‌ها به نام **سلول‌های مجری (effector cells)** که واسطه تأثیر نهایی پاسخ ایمنی هستند و **سلول‌های خاطره (memory cells)** که برای مدت طولانی زنده مانده و پاسخ‌های قوی را نسبت به مواجهه با آنتی‌ژن تکراری ایجاد می‌کنند. حذف آنتی‌ژن اغلب نیازمند همکاری دیگر سلول‌های غیرلنفوئیدی، از قبیل ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها است، سلول‌هایی که گاهی اوقات به عنوان سلول‌های مجری نامیده می‌شوند. این مراحل در فعال‌شدن لنفوسیت و تمایز آن به سلول‌های اجرایی معمولاً چند روز زمان می‌برد که روشن می‌کند که چرا پاسخ آداپتیو به کندی توسعه می‌یابد و ایمنی ذاتی محافظت اولیه را فراهم می‌کند.

پس از اینکه پاسخ ایمنی آداپتیو موجب ریشه‌کن کردن عفونت شد، محرک‌های فعال‌شدن لنفوسیت‌ها از بین رفته و اکثر سلول‌های مجری می‌میرند و در نتیجه پاسخ کاهش می‌یابد. سلول‌های خاطره باقی‌مانده و آماده پاسخ با شدت بیشتر نسبت به تکرار همان عفونت می‌باشند.



شکل ۷-۱. تکامل پاسخ‌های ایمنی آداپتیو. پاسخ‌های ایمنی آداپتیو شامل مراحل جداگانه‌ای است که سه مرحله اول آن عبارتند از: شناسایی آنتی‌ژن، فعال‌شدن لنفوسیتها و حذف آنتی‌ژن (مرحله اجرایی). وقتی که لنفوسیت‌های تحریک شده به وسیلهٔ آنتی‌ژن طی آپوپتوزیس می‌میرند، پاسخ ایمنی کاهش می‌یابد، هومئوستاز برقرار می‌شود و آن دسته از سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن که باقی می‌مانند مسئول خاطره هستند. مدت زمان هر مرحله ممکن است در پاسخ‌های ایمنی مختلف تغییر کند. محور y به صورت قراردادی میزان شدت پاسخ را نشان می‌دهد. این اصول در مورد ایمنی هومورال (که با واسطه لنفوسیت‌های B انجام می‌شود) و ایمنی سلولی (که با واسطهٔ لنفوسیت‌های T انجام می‌شود) صدق می‌کنند.

سلول‌های سیستم ایمنی به واسطهٔ پروتئین‌های ترشحی که سایتوکاین نامیده می‌شوند، با یکدیگر و با سلول‌های میزبان در تعامل هستند. این میان‌کنش‌ها در طی آغاز و مراحل اجرایی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو ضروری می‌باشند. **سایتوکاین‌ها** گروه بزرگی از پروتئین‌های ترشحی با ساختارها و عملکرد متنوع هستند، که بسیاری از فعالیت‌های سلول‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو را تنظیم و هماهنگ می‌کنند. همه سلول‌های سیستم ایمنی حداقل بعضی سایتوکاین‌ها را ترشح کرده و پذیرنده‌های انتقال دهنده سیگنال اختصاصی چند سایتوکاین را بارز می‌کنند. از میان بسیاری از عملکردهای سایتوکاین‌ها که در این کتاب بحث می‌شود، می‌توان پیشبرد رشد و تمایز سلول‌های ایمنی، فعال کردن عملکردهای لنفوسیت‌ها و فاگوسیت‌ها، که میکروب‌ها را حذف می‌کنند (عملکردهای اجرایی نامیده می‌شوند) و تحریک حرکت جهت‌دار سلول‌های ایمنی از خون به بافت‌ها و درون بافت‌ها، را نام برد. زیرگروه بزرگی از سایتوکاین‌های از نظر ساختاری مرتبط به هم، که چسبندگی و مهاجرت سلولی را تنظیم می‌کنند، **کموکاین (chemokine)** نامیده می‌شوند. سایتوکاین‌ها در بیماری‌های ایمونولوژیک نیز دخالت دارند و تعدادی از مؤثرترین داروها برای درمان این بیماری‌ها با هدف قراردادن سایتوکاین‌ها توسعه یافته‌اند، که منعکس کننده اهمیت این پروتئین‌ها در پاسخ‌های ایمنی است. ما هنگام بحث درباره پاسخ‌های ایمنی، عملکردهای هر کدام از این سایتوکاین‌ها را در جایی که این پروتئین‌ها نقش‌های مهمی بازی می‌کنند، شرح می‌دهیم. لیستی از سایتوکاین‌ها و خلاصه‌ای از ویژگی‌های آنها در ضمیمه II

گردآوری شده است.

ایمنی هومورال (Humoral immunity)

لنفوسیت‌های B که آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند، تکثیر یافته و به پلاسماسل‌های ترشح کننده کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی‌ها با اعمال متفاوت، تمایز می‌یابند. هر کلون از سلول‌های B یک پذیرنده آنتی‌ژنی سطح سلولی بارز می‌کند که در واقع فرم متصل به غشاء آنتی‌بادی، با یک ویژگی آنتی‌ژنی خاص است. انواع بسیار متفاوتی از آنتی‌ژن‌ها، شامل پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها، لیپیدها و مولکول‌های کوچک، توانایی تحریک پاسخ آنتی‌بادی را دارند. پاسخ سلول‌های B به آنتی‌ژن‌های پروتئینی نیازمند سیگنال‌های فعال کننده (کمکی) از جانب سلول‌های T $CD4^+$ می‌باشند (از لحاظ تاریخی نیز همین مسئله علت نامیدن این سلول‌های T به عنوان سلول‌های یاریگر است). سلول‌های B به بسیاری از آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی، بدون دخالت سلول‌های T یاریگر پاسخ می‌دهند. هر پلاسماسل آنتی‌بادی‌هایی را ترشح می‌کند که جایگاه اتصال به آنتی‌ژن آنها مشابه پذیرنده آنتی‌ژنی سطح سلول B است که برای اولین بار آنتی‌ژن را شناسایی کرده است. پلی‌ساکاریدها و لیپیدها عمدتاً ترشح آنتی‌بادی از کلاس (ایزوتایپ) IgM (ایمونوگلبولین M) را تحریک می‌کنند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی، تولید آنتی‌بادی‌هایی با کلاس‌های مختلف (IgG، IgA، IgE) را از یک کلون منفرد سلول B، القا می‌کنند، فرآیندی که تعویض کلاس یا (ایزوتایپ سوئیچینگ) زنجیرهٔ سنگین نامیده می‌شود. این کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی عملکردهای متفاوتی را بکار می‌گیرند، که در مورد آنها بعداً بیشتر توضیح داده می‌شود. سلول‌های T یاریگر نیز، تولید آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی بیشتر برای آنتی‌ژن را تحریک می‌نمایند. این فرایند که بلوغ میل پیوندی (affinity maturation) نام دارد، کیفیت پاسخ ایمنی هومورال را بهبود می‌بخشد.

پاسخ ایمنی هومورال با میکروب‌ها، از راه‌های بسیاری مبارزه می‌کند. آنتی‌بادی‌ها به میکروب‌ها متصل می‌شوند و مانع آلوده‌ساختن سلول‌ها می‌گردند و در واقع میکروب‌ها را خنثی می‌نمایند. خنثی‌سازی با واسطه آنتی‌بادی تنها مکانیسم ایمنی آداپتیو است که عفونت را، قبل از استقرار متوقف می‌کند؛ و این مساله، علت اینکه چرا تولید آنتی‌بادی خنثی‌کنندهٔ قوی هدف کلیدی واکسیناسیون است را توضیح می‌دهد. آنتی‌بادی‌های IgG میکروب‌ها را می‌پوشانند و آنها را برای فاگوسیتوز مورد هدف قرار می‌دهند زیرا فاگوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) پذیرنده‌هایی برای بخش‌هایی از مولکول‌های IgG بارز می‌کنند. IgG و IgM سیستم کمپلمان را فعال می‌سازند و محصولات کمپلمان، فاگوسیتوز و تخریب میکروب‌ها را پیش می‌برند. IgA از اپی‌تلیوم مخاطی ترشح می‌شود و میکروب‌ها را در لومن بافت‌های مخاطی، نظیر دستگاه گوارشی و تنفسی خنثی می‌کند. بنابراین از آلودگی میزبان توسط میکروب‌های استنشاق شده و بلع شده، جلوگیری می‌کند. IgG مادری به صورت فعال از جفت عبور می‌کند و نوزاد را تا زمان بلوغ سیستم ایمنی حفاظت می‌نماید. بیشتر آنتی‌بادی‌های IgG دارای نیمه‌عمر در گردش در حدود ۳ هفته می‌باشند. در حالی که نیمه عمر دیگر کلاس‌های آنتی‌بادی فقط چند روز است. برخی پلاسماسل‌های ترشح کننده آنتی‌بادی به مغز استخوان و یا بافت‌های مخاطی مهاجرت می‌کنند و برای سال‌ها باقی می‌مانند، و به تولید میزان کمی از آنتی‌بادی‌ها ادامه می‌دهند. آنتی‌بادی‌های تولید شده از این پلاسماسل‌های با طول عمر زیاد، باعث حفاظت فوری در صورت بازگشت همان میکروب برای آلوده‌سازی میزبان می‌شوند. حفاظت مؤثرتر توسط سلول‌های خاطره‌ای فعال شده توسط میکروب ایجاد می‌گردد که این سلول‌ها به سرعت متمایز می‌شوند تا تعداد زیادی پلاسماسل تولید نمایند.

ایمنی با واسطه سلولی (cell-miediated immunity)

لنفوسیت‌های T، سلول‌های شرکت‌کننده در ایمنی با واسطه سلولی هستند که آنتی‌ژن‌های میکروب‌های وابسته به سلول را شناسایی می‌کنند. انواع مختلف سلول‌های T از طریق کمک به فاگوسیت‌ها باعث تخریب میکروب‌ها می‌شوند و یا خودشان سلول‌های آلوده را از بین می‌برند. سلولهای T، مولکول‌های آنتی‌بادی تولید نمی‌کنند. پذیرنده‌های آنتی‌ژنی آنها، مولکول‌های غشایی متفاوت از آنتی‌بادی‌ها می‌باشند اما از لحاظ ساختاری به آنتی‌بادی‌ها وابسته هستند (به فصل ۷

نگاه کنید). لنفوسیت‌های T از نظر ویژگی آنتی‌ژنی محدودیت دارند؛ آنها تنها پپتیدهای مشتق شده از پروتئین‌های بیگانه متصل شده به پروتئین‌های میزبان راکه مولکول‌های **کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC)** نامیده می‌شوند و بر سطح سایر سلول‌ها بارز می‌شوند، شناسایی می‌کنند. در نتیجه، سلول‌های T، آنتی‌ژن‌های متصل به سطح سلول‌ها و نه آنتی‌ژن‌های محلول را شناسایی کرده و به آنها پاسخ می‌دهند (به فصل ۶ نگاه کنید).

لنفوسیت‌های T شامل جمعیت‌هایی هستند که عملکردهای مجزایی دارند و شناخته شده‌ترین آنها **سلول‌های T یاریگر** (helper T cells) و **لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک** یا **سیتولیتیک** (CTLs) (Cytotoxic or cytolytic T lymphocytes) می‌باشند. سلول‌های T یاریگر عمدتاً به واسطه سایتوکاین‌های ترشحی و مولکول‌های غشایی عمل کرده که سایر سلول‌ها را برای کشتن میکروب‌ها فعال می‌کنند. در حالی که سلول‌های سایتوتوکسیک، مولکول‌هایی تولید می‌کنند که مستقیماً سلول‌های آلوده میزبان را می‌کشند. برخی از لنفوسیت‌های T، به نام **سلول‌های T تنظیم‌کننده** (regulatory T cells)، عمدتاً باعث مهار پاسخ‌های ایمنی می‌شوند. خصوصیات لنفوسیت‌ها با جزئیات بیشتر در فصل ۲ و فصل‌های دیگر بحث خواهد شد.

لنفوسیت‌های T بکر پس از فعال شدن در اندام‌های لنفاوی ثانویه، به سلول‌های اجرایی تمایز یافته و بسیاری از آنها اندام‌های لنفاوی را ترک کرده و به سمت محل‌های عفونت مهاجرت می‌نمایند. هنگامی که این سلول‌های T مجری مجدداً با میکروب‌های همراه سلول برخورد می‌کنند، فعال می‌شوند و اعمالی را برای حذف این میکروب‌ها انجام می‌دهند. سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های T یاریگر $CD4^+$، باعث فراخوانی لکوسیت‌ها می‌شوند، سایتوکاین‌ها و پروتئین‌های غشای پلاسمایی، تولید مواد میکروب‌کش در فاگوسیت‌ها را تحریک می‌کنند. بنابراین، این سلول‌های T به فاگوسیت‌ها در کشتن پاتوژن‌های عفونی کمک می‌نمایند. سایر سلول‌های T $CD4^+$ یاریگر سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که به سلول‌های B در تولید یک کلاس خاص از آنتی‌بادی به نام IgE کمک کرده و باعث فعال‌سازی لکوسیت‌هایی به نام ائوزینوفیل‌ها می‌شوند و به این صورت می‌توانند کرم‌هایی را که برای فاگوسیتوز شدن بسیار بزرگ هستند، از بین ببرند. بعضی از سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ در اندام‌های لنفاوی باقی می‌مانند و از مولکول‌های غشایی و سایتوکاین‌ها جهت تحریک سلول‌های B برای تولید آنتی‌بادی‌های بسیار کارآمد و دارای عملکرد اختصاصی استفاده می‌کنند.

لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) $CD8^+$ سلول‌هایی را از بین می‌برند که میکروب‌ها را در سیتوپلاسمشان پناه داده‌اند. این میکروب‌ها ممکن است ویروس‌هایی باشند که بسیاری از انواع سلول‌ها را آلوده می‌سازند، یا باکتری‌هایی باشند که توسط ماکروفاژها بلعیده شده‌اند اما از وزیکول‌های فاگوسیتیک به داخل سیتوپلاسم (محلی دور از دسترس سیستم کشتن فاگوسیت‌ها که تا حد زیادی محدود به وزیکول‌ها است) فرار کرده‌اند. CTLها با از بین‌بردن سلول‌های آلوده، منبع عفونت را حذف می‌کنند. CTLها همچنین سلول‌های توموری را که آنتی‌ژن‌هایی را به عنوان بیگانه بروز می‌دهند، از بین می‌برند.

در ادامه این کتاب جزئیات مراحل مختلف شناسایی، فعال‌شدن، تنظیم و اعمال اجرایی را در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو شرح خواهیم داد. اصول معرفی شده در این فصل در طی فصول کتاب تکرار می‌شود.

خلاصه

- ایمنی حفاظتی علیه میکروب‌ها در مراحل اولیه از طریق واکنش‌های ایمنی ذاتی و در مراحل بعدی از طریق پاسخ‌های ایمنی آداپتیو میانجیگری می‌شود. ایمنی ذاتی از طریق ساختارهای مشترک گروههایی از میکروب‌ها و مولکول‌های بیان شده توسط سلول‌های آسیب دیده میزبان تحریک می‌شود. ایمنی آداپتیو برای میکروب‌های مختلف و آنتی‌ژن‌های غیرمیکروبی اختصاصی می‌باشد و به دنبال برخوردهای پی‌درپی با آنتی‌ژن، افزایش می‌یابد (خاطره ایمونولوژیک).
- بسیاری از خصوصیات ایمنی آداپتیو برای عملکرد طبیعی آن، اهمیت اساسی دارند. این خصوصیات شامل ویژگی برای آنتی‌ژن‌های مختلف، گنجینهٔ متنوعی با توانایی شناسایی طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌ها، خاطره در

برخورد با آنتی‌ژن، توانایی تشخیص آنتی‌ژن‌های بیگانه از آنتی‌ژن‌های خودی هستند.

- ایمنی ممکن است در اثر پاسخ به آنتی‌ژن (ایمنی فعال) کسب شود و یا از طریق انتقال آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های اجرائی، ایجاد گردد (ایمنی غیرفعال).
- لنفوسیت‌ها، تنها سلول‌هایی هستند که توانایی شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن‌ها را دارند و بنابراین سلول‌های اصلی ایمنی آداپتیو می‌باشند. جمعیت کلی لنفوسیت‌ها، شامل تعداد زیادی کلون می‌باشد که هر کدام از کلون‌ها ویژگی و پذیرندهٔ آنتی‌ژن منحصر به خود را دارند. دو زیرگروه اصلی لنفوسیت‌ها عبارتند از: سلول‌های B و T که در پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و عملکردی با هم تفاوت دارند.
- پاسخ‌های ایمنی آداپتیو، به دنبال شناسایی آنتی‌ژن‌های بیگانه توسط لنفوسیت‌های اختصاصی آغاز می‌شوند. سلولهای تخصص‌یافته عرضه کننده آنتی‌ژن، آنتی‌ژن‌های میکروبی را بدام انداخته و آنها را برای شناسائی به لنفوسیت‌ها عرضه می‌کنند. لنفوسیت‌ها از طریق تکثیر و تمایز به سلول‌های مجری (که عملکرد آنها حذف آنتی‌ژن است)، و نیز سلول‌های خاطره (که باعث افزایش پاسخ در برابر برخوردهای بعدی با آنتی‌ژن می‌شود)، پاسخ ایجاد می‌کنند. حذف آنتی‌ژن معمولاً به کمک سلول‌های مجری مختلف نیاز دارد. جهت فعال‌شدن لنفوسیت‌ها، به آنتی‌ژن و سیگنال‌های اضافی که ممکن است از طریق میکروب‌ها یا پاسخ‌های ایمنی ذاتی در برابر میکروب‌ها فراهم شود، نیاز می‌باشد.
- ایمنی هومورال با واسطهٔ آنتی‌بادی‌هایی که توسط لنفوسیت‌های B و اخلاف تمایز یافتهٔ آنها، پلاسماسل‌ها، ترشح می‌شوند انجام می‌شود و مکانیسم دفاع علیه میکروب‌های خارج سلولی می‌باشد. آنتی‌بادی‌ها که محصولات لنفوسیت‌های B هستند، عفونت‌زایی میکروب‌ها را خنثی می‌کنند و از طریق فاگوسیت‌ها و فعال‌سازی سیستم کمپلمان، حذف میکروب‌ها را افزایش می‌دهند.
- ایمنی سلولی با واسطهٔ لنفوسیت‌های T و محصولات آنها نظیر سایتوکاین‌ها انجام می‌گیرد و در دفاع علیه میکروب‌های داخل سلولی اهمیت دارد. لنفوسیت‌های T یاریگر $CD4^+$ به ماکروفاژها در حذف میکروب‌های بلع شده کمک می‌کنند و به سلول‌های B در تولید آنتی‌بادی یاری می‌رسانند. لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$ سلول‌های حاوی پاتوژن‌های داخل سلولی را از بین می‌برند و در نتیجه ذخایر عفونت را حذف می‌کنند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Historical Ideas

*Burnet FM. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Aust J Sci.* 1957;20:67–69. (*A description of the clonal selection theory. Burnet received the Nobel Prize for his contributions to the understanding of immune recognition of self vs nonself. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1960/burnet/speech/.)

Cohn M, Mitchison NA, Paul WE, et al. Reflections on the clonal-selection theory. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:823–830.

*Ehrlich P. Croonian lecture: on immunity with special reference to cell life. *Proc Royal Soc Lond.* 1900. Also Ehrlich, P., Nobel lecture: partial cell functions. *(Ehrlich's side-chain theory was the first idea about specific antigen receptors in the immune system. See* http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/ehrlich%5dlecture.pdf.)

Jerne NK. The natural-selection theory of antibody formation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1955;41:849–857.

*Metchnikoff E. Nobel lecture: on the present state of the question of immunity in infectious diseases. (*The discovery of phagocytosis in defense against foreign invaders. See.* http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/mechnikov-lecture.html.)

Silverstein AM. Cellular versus humoral immunology: a century-long dispute. *Nat Immunol.* 2003;4:425–428.

Turk JL. Almroth Wright: phagocytosis and opsonization. *J Roy Soc Med.* 1994;87:576–577.

*von Behring E. Nobel lecture: serum therapy in therapeutics and medical science. *(The discovery of passive immunization with antibodies for the treatment of diphtheria and other infectious diseases. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1901/behring/lecture.)

*Wright AE. *Studies on Immunisation.* London: Constable; 1909. See also Turk JL. Almroth Wright: phagocytosis and opsonization. *J Roy Soc Med.* 1994;87:576-577. (*The discovery of antibody-mediated opsonization for phagocytosis. Wright's friendship with the playwright George Bernard Shaw led to Shaw modeling a main character in his play The Doctor's Dilemma after Wright and attributing to him the proposed treatment for disease—"Stimulate the phagocytes!"*)

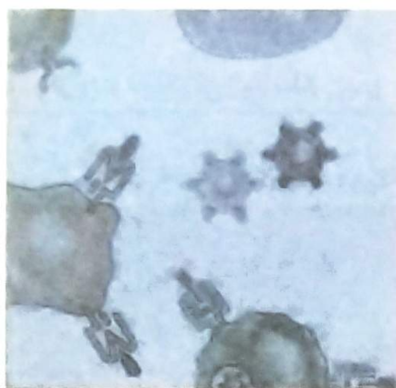
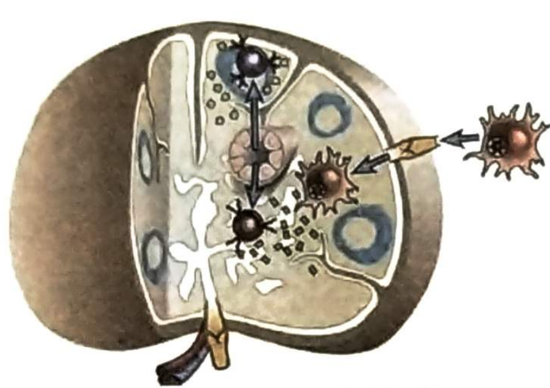
Evolution of the Immune System

Boehm T, Swann JB. Origin and evolution of adaptive immunity. *Annu Rev Anim Biosci.* 2014;2:259–283.

Flajnik MF. A cold-blooded view of adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:438–453.

Litman GW, Rast JP, Fugmann SD. The origins of vertebrate adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:543–553.

فصل ۲


سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی

در حالت طبیعی، سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی و آداپتیو به صورت سلول‌های گردشی در خون و لنف، و به صورت سلول‌های خارج عروقی در اندام‌های لنفاوی وجود دارند و تقریباً در تمام بافت‌ها، پراکنده شده‌اند. سازمان‌یابی آناتومیک این سلول‌ها در بافت‌های لنفاوی و توانایی آنها برای گردش و تبادل بین خون، لنف و بافت‌ها نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی دارد. سیستم ایمنی با چالش‌های بسیاری برای ایجاد پاسخ‌های محافظت کننده مؤثر علیه پاتوژن‌های عفونی روبرو است. اولاً، این سیستم باید بتواند به تعداد اندکی از میکروب‌های بسیار متفاوت که از هر نقطه‌ای وارد بدن می‌شوند، سریعاً پاسخ دهد. ثانیاً، در پاسخ ایمنی آداپتیو تعداد بسیار کمی از لنفوسیتهای بکر، وجود دارند که می توانند یک نوع آنتی‌ژن را بطور اختصاصی شناسایی کرده و به آن پاسخ می‌دهند. ثالثاً، مکانیسم‌های اجرایی سیستم ایمنی آداپتیو (آنتی‌بادیها و سلولهای T مجری) باید در محل‌هایی دور تر از محل شروع پاسخ ایمنی متمرکز شوند و میکروبها را از بین ببرند. ظرفیت سیستم ایمنی جهت برخورد با این چالش‌ها و انجام بهینهٔ اعمال حفاظتی، وابسته به پاسخ فوق‌العاده سریع و متنوع سلول‌های ایمنی و شیوه سازمان‌دهی این سلول‌ها در بافت‌های لنفاوی و توانایی آنها در مهاجرت از یک بافت به بافت دیگر می‌باشد.

این فصل، به توصیف سلول‌ها و بافت‌های ایجادکنندهٔ سیستم ایمنی می‌پردازد. در فصل ۳ الگوی گردش لنفوسیت‌ها در سراسر بدن و مکانیسم‌های مهاجرت لنفوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها ارائه می‌گردد.

سلول‌های سیستم ایمنی

سلول‌هایی که دارای نقش تخصصی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو هستند شامل فاگوسیت‌ها، سلول‌های

جدول ۱-۲. تعداد طبیعی سلول‌های خونی

	تعداد متوسط در هر mm^3	محدوده طبیعی
گلبول‌های سفید خون (لکوسیت‌ها)	۷۴۰۰	۴۵۰۰-۱۱۰۰۰/mm^3
نوتروفیل‌ها	۴۴۰۰	٪۴۰-۶۰٪
ائوزینوفیل ها	۲۰۰	٪۱-۴٪
بازوفیل ها	۴۰	<۱٪
لنفوسیت ها	۲۵۰۰	٪۲۰-۴۰٪
مونوسیت ها	۳۰۰	٪۲-۸٪

دندریتیک (DCs)، لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن و انواع دیگر لکوسیت‌ها می‌باشند که عملکرد آنها حذف آنتی‌ژن‌ها است. این سلول‌ها به طور خلاصه در فصل ۱ معرفی شدند. تقریباً همهٔ این سلول‌ها از سلول‌های بنیادی خونساز (HSCs) در مغز استخوان مشتق می‌شوند که به رده‌های منشعب شونده تمایز می‌یابند. سلول‌های ایمنی براساس پیش‌سازهای مشترکشان به سلول‌های میلوئیدی که شامل فاگوسیت‌ها و اغلب DCها می‌باشند، و سلول‌های لنفوئیدی که همه لنفوسیت‌ها را شامل می‌شوند، طبقه‌بندی می‌گردند. فراوانی برخی از این سلول‌ها در خون، در جدول ۱-۲ نشان داده شده است. اگرچه اکثر این سلول‌ها در خون وجود دارند، اما معمولاً پاسخ لنفوسیت‌ها به آنتی‌ژن‌ها در بافت‌های لنفاوی و سایر بافت‌ها روی می‌دهد و بنابراین احتمالاً با تغییر در تعداد لنفوسیت‌های خون همراه نیست.

بروز پروتئین‌های غشایی مختلف برای تشخیص جمعیت‌های مختلف سلول‌ها در سیستم ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای نمونه، بیشتر سلول‌های T یاریگر، پروتئین سطحی CD4 و بیشتر لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) یک پروتئین سطحی متفاوت بنام CD8 را بارز می‌کنند. این پروتئین‌های سطحی و بسیاری از پروتئین‌های سطحی دیگر در اغلب موارد به عنوان نشانگرها (markers) نامگذاری می‌شوند زیرا آنها انواع متفاوت جمعیت‌های سلولی را مشخص و از یکدیگر متمایز (mark) می‌نمایند. امروزه عملکرد اغلب این نشانگرها در سلول‌های بیان کننده آنها، مشخص شده است. رایج ترین روش جهت مشخص‌کردن بروز یک نشانگر خاص روی یک سلول، بررسی اتصال آنتی‌بادی اختصاصی نشانگر مورد نظر به سلول می‌باشد. در این زمینه، آنتی‌بادی‌های مورد اشاره به عنوان ابزار آنالیز توسط محققین یا پزشکان استفاده می‌شوند. صدها نوع مختلف آنتی‌بادی خالص به نام آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موجود می‌باشند، هر آنتی‌بادی برای مولکول خاصی اختصاصی است و با مواد شیمیایی نشان‌دار گردیده است که این امکان را فراهم می‌سازد که به آسانی بر روی سطوح سلولی و با استفاده از ابزار مناسب شناسایی شود (آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در فصل ۵ و روش‌های شناسایی آنتی‌بادی‌های نشان‌دار متصل شده به سلول‌ها در ضمیمهٔ III توضیح داده شده است). سیستم نامگذاری مجموعه تمایزی (cluster of differentiation, CD) به عنوان یک روش متحدالشکل مورد پذیرش جهت نام‌گذاری مولکول‌های سطح سلولی که برخی اوقات مشخص‌کنندهٔ ردهٔ سلولی یا مرحلهٔ تمایزی خاص می‌باشند، مورد استفاده قرار می‌گیرد؛ مولکول‌های سطح سلولی به وسیلهٔ مجموعه‌ای (cluster) از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال شناسایی می‌شوند. بنابراین به همهٔ پروتئین‌های سطح سلولی که از لحاظ آنتی‌ژنی قابل تمایز باشند و برخی کربوهیدرات‌ها یک شمارهٔ CD اختصاص داده می‌شود (مثل CD2 و CD1). اگرچه نشانگرهای CD در ابتدا برای تعیین زیر گروه‌های سلول‌های ایمنی در گردش (لکوسیت‌ها) ابداع شدند، اما روی همهٔ انواع سلول‌های بدن یافت می‌شوند. مولکول‌های سطح سلولی (که امروزه با شماره‌های CD مشخص می‌شوند) عملکردهای مهمی در پاسخ‌های ایمنی دارند و اهداف بسیاری از آنتی‌بادی‌های درمانی هستند که در درمان بیماری‌های التهابی و سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند. ضمیمهٔ I، لیست فعلی نشانگرهای CD لکوسیت‌ها را گردآوری کرده است که در این کتاب به آنها اشاره می‌شود.

فاگوسیت‌ها (Phagocytes)

فاگوسیت‌ها (بیگانه‌خوارها) از جمله نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها سلول‌هایی هستند که عملکرد اصلی آنها، بلع، تخریب میکروب‌ها و حذف بافت‌های آسیب دیده می‌باشد. پاسخ‌های عملکردی فاگوسیت‌ها در دفاع میزبان، شامل مراحل متوالی فراخوانی سلول‌ها به جایگاه عفونت،

جدول ۲-۲. ویژگی‌های متمایز کننده نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها

	نوتروفیل‌ها	ماکروفاژها
منشأ	HSCها در مغز استخوان	مونوسیت‌های خون: مشتق شده از HSCها در مغز استخوان (در واکنش‌های التهابی) بسیاری ماکروفاژهای مقیم بافت: مشتق شده از سلول‌های بنیادی در کیسه زرده و کبد جنینی (در تکامل اولیه)
طول عمر در بافت‌ها	۲-۱ روز	ماکروفاژهای التهابی: روزها یا هفته‌ها ماکروفاژهای مقیم بافت: سال‌ها
پاسخ‌ها به محرک‌های فعال کننده	سریع، عمر کوتاه، فعال‌شدن آنزیم‌های پیش‌ساخته	آهسته‌تر، طولانی‌تر، اغلب وابسته به نسخه‌برداری ژن جدید
فاگوسیتوز	بلع سریع میکروب‌ها	توانایی طولانی‌مدت بلع میکروب‌ها، سلول‌های آپوپتوتیک، دبری‌های بافتی و مواد بیگانه
واسطه‌های فعال اکسیژن	القای سریع توسط سرهم‌شدن فاگوسیت اکسیداز (انفجار تنفسی)	کمتر قابل توجه است
نیتریک اکسید	مقدار کم یا فقدان	القاء بعد از فعال‌شدن نسخه‌برداری از iNOS
دگرانولاسیون	پاسخ عمده، القاء توسط بازآرایی اسکلت سلولی	قابل توجه نیست
تولید سایتوکاین	میزان کم در هر سلول	عمده فعالیت عملکردی، مقادیر زیاد در هر سلول، نیازمند فعال‌شدن نسخه‌برداری از ژن‌های سایتوکاینی
تشکیل NET	القای سریع، به وسیلهٔ بیرون‌ریختن محتویات هسته‌ای	خیر
پیروپتوز	خیر	قابل توجه: فعال‌سازی کاسپاز ۱

در این جدول تفاوت‌های عمده نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها فهرست شده است. واکنش‌هایی که در جدول بالا خلاصه شده‌اند، در متن توصیف شده‌اند. قابل توجه است که دو نوع سلول ویژگی‌های مشترک بسیاری همچون فاگوسیتوز، کموتاکسی و توانایی مهاجرت از رگ‌های خونی به سوی بافت‌ها دارند.
HSC: سلول بنیادی خونساز، iNOS: نیتریک اکسید سنتاز قابل القاء، NET: دام‌های خارج سلولی نوتروفیل.

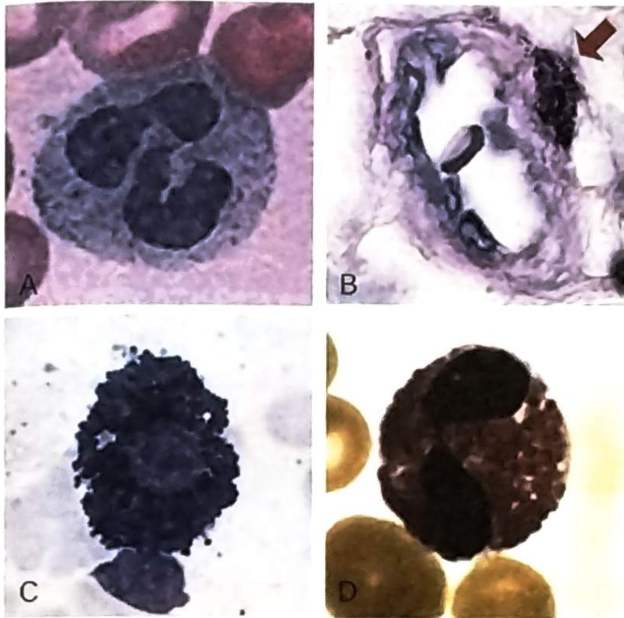
شناسایی میکروب‌ها و فعال‌شدن توسط آنها، بلع میکروب‌ها طی روند بیگانه‌خواری و انهدام میکروب‌های بلعیده شده می‌باشد. علاوه بر این، فاگوسیت‌ها از طریق تماس مستقیم و ترشح سایتوکاین‌ها با سلول‌های دیگر ارتباط برقرار می‌کنند تا از این طریق پاسخ‌های ایمنی را تقویت یا تنظیم نمایند.

نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌های خون که بعد از ورود به بافت‌ها به ماکروفاژها تمایز می‌یابند در مغز استخوان تولید می‌شوند، در خون گردش می‌کنند، و به مکان‌های التهاب فراخوانده می‌شوند. اگرچه هر دو به طور فعالی فاگوسیتوز کننده هستند ولی تفاوت‌های مهمی دارند (جدول ۲-۲). پاسخ نوتروفیل سریع‌تر و طول عمر این سلول‌ها بعد از ورود به بافت‌ها کوتاه است، در حالی که ماکروفاژها در بافت‌ها، برای مدت‌های طولانی می‌توانند زنده بمانند به طوری که پاسخ ماکروفاژ ممکن است برای مدت طولانی باقی بماند. نوتروفیل‌ها غالباً از طریق بازآرایی اسکلت سلولی و فعال‌سازی آنزیم، پاسخ‌های گذرا و سریع ایجاد می‌کنند، در حالی که پاسخ‌های ماکروفاژ بیشتر به نسخه‌برداری ژنی القاءشده و بروز پروتئین وابستگی دارد. به علاوه، همان‌طور که در ادامهٔ این فصل، بحث خواهیم کرد، زیررده‌هایی از ماکروفاژها وجود دارند که به طور طبیعی در بافت‌های سالم ساکن می‌شوند، اما نوتروفیل‌ها در بافت‌های سالم حضور ندارند. بیگانه‌خوارها دارای اعمال مهمی در ایمنی ذاتی

(فصل ۴ را ببینید) و همچنین در فاز اجرایی بعضی از پاسخ‌های ایمنی آداپتیو (فصل ۱۰ را ببینید) می‌باشند. همچنین بحث‌های جزئی‌تر در خصوص نقش بیگانه‌خوارها در پاسخ‌های ایمنی در فصول بعدی آورده می‌شود، این جا ما خصوصیات مورفولوژی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را توضیح خواهیم داد و به صورت خلاصه پاسخ‌های عملکردی آنها را معرفی خواهیم کرد.

نوتروفیل‌ها

نوتروفیل‌ها فراوان‌ترین جمعیت گلبول‌های سفید در گردش و سلول اصلی در واکنش‌های التهابی حاد می‌باشند. نوتروفیل‌ها به شکل سلول‌های کروی با قطر ۱۵-۱۲μm و دارای زوائد غشایی متعدد در گردش خون یافت می‌شوند. هسته هر نوتروفیل به سه تا پنج لوبول متصل به هم تقسیم می‌شود (شکل A، ۱-۲). نوتروفیل‌ها به دلیل مورفولوژی هسته‌شان، لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر (PMNs) نیز نامیده می‌شوند تا از سلول‌های مونونوکلئر (ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها)، که هستهٔ آنها چندلوبی نمی‌باشد، افتراق داده شوند. سیتوپلاسم این سلول‌ها حاوی دو نوع گرانول متصل به غشاء می‌باشد. اکثریت این گرانول‌ها به نام گرانول‌های اختصاصی پر از آنزیم‌هایی نظیر لیزوزیم، کلاژناز و الاستاز هستند. این گرانول‌ها تمایل به رنگ‌پذیری قوی با رنگ‌های بازی یا اسیدی (به ترتیب هماتوکسیلین و ائوزین) ندارند؛ این رنگ‌ها جهت تشخیص افتراقی نوتروفیل‌ها از دو نوع لکوسیت دیگر دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی در گردش خون به نام **بازوفیل‌ها** و **ائوزینوفیل‌ها** به کار می‌روند. سایر گرانول‌های نوتروفیل‌ها را به دلیل این که با رنگ‌های آزور A رنگ‌آمیزی می‌شوند، گرانول‌های آزوروفیلیک (azurophilic granules) می‌نامند که حاوی آنزیم‌ها (مانند میلوپراکسیداز) و مواد میکروب‌کش نظیر دیفنسین‌ها و کاتلیسیدین‌ها هستند که در فصل ۴ در مورد آنها بحث خواهد شد. نوتروفیل‌ها در مغز استخوانی گردشی تولید می‌شوند و دارای پیش‌سازهای مشترکی با مونوسیت‌ها هستند. تولید نوتروفیل‌ها به وسیلهٔ فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF) و فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت- ماکروفاژ (GM-CSF) تحریک می‌شود. یک انسان بالغ روزانه بیش از 1×10^{11} نوتروفیل تولید می‌کند و هر نوتروفیل قبل از مرگ فقط در حدود چند ساعت



شکل ۱-۲. مورفولوژی نوتروفیل‌ها، ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها. A) میکروگراف نوری رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا نوتروفیل خون، نشانگر هستهٔ چندلوبی می‌باشد، به همین دلیل این سلول‌ها لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئار نیز نامیده می‌شوند. همچنین در این شکل گرانول‌های سیتوپلاسمی کم رنگ مشخص است. **B)** میکروگراف نوری رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا قسمتی از پوست، نشانگر یک ماست‌سل (پیکان) در کنار عروق خونی کوچک است که با واسطهٔ حضور گلبول‌های قرمز در مجرا قابل تشخیص است. گرانول‌های سیتوپلاسمی در ماست‌سل که ارغوانی رنگ گرفته‌اند، پر از هیستامین و واسطه‌های دیگر می‌باشند که بر روی عروق خونی مجاور جهت افزایش جریان خون و تحویل پروتئین‌های پلاسما و لکوسیت‌ها به بافت تأثیر می‌گذارند. **C)** میکروگراف نوری رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا بازوفیل خون نشانگر خصوصیت دارابودن گرانول‌های سیتوپلاسمی به رنگ آبی می‌باشد. **D)** میکروگراف نوری رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا ائوزینوفیل خون، نشانگر خصوصیت هسته قطعه قطعه شده (segmented) و گرانول‌های سیتوپلاسمی قرمز رنگ می‌باشد.

یا نهایتاً تا ۵ روز، در خون گردش می‌نماید. نوتروفیل‌ها پس از ورود میکروب‌ها به سرعت، به نواحی عفونت مهاجرت می‌کنند. بعد از ورود به بافت، نوتروفیل‌ها تنها به مدت ۱ تا ۲ روز فعالیت داشته و سپس اغلب آنها می‌میرند.

عملکرد اصلی نوتروفیل‌ها فاگوسیتوز کردن میکروب‌ها، به خصوص میکروب‌های اپسونیزه شده، و فرآورده‌های

حاصل از سلول‌های نکروز شده و تخریب اینها در فاگولیزوزوم‌ها می‌باشد. علاوه بر این، نوتروفیل‌ها ممکن است محتویات گرانولی ترشح کنند و همچنین ممکن است با بیرون ریختن محتویات هسته‌ای خود تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی (neutrophil exracellular traps [NETs]) را تشکیل دهند که میکروب‌های خارج سلولی را بی‌حرکت می‌کنند و می‌کشند ولی ممکن است به بافت‌های سالم نیز آسیب برسانند.

فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای

سیستم فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، از سلول‌های در حال گردش به نام مونوسیت‌هاکه بسیاری از آنها بعد از مهاجرت به بافت‌ها تبدیل به ماکروفاژ می‌شوند، و ماکروفاژهای مقیم بافتی که ابتدا در طی زندگی جنینی از کیسه زرده یا پیش‌سازهای خون‌ساز مشتق می‌شوند، تشکیل شده است.

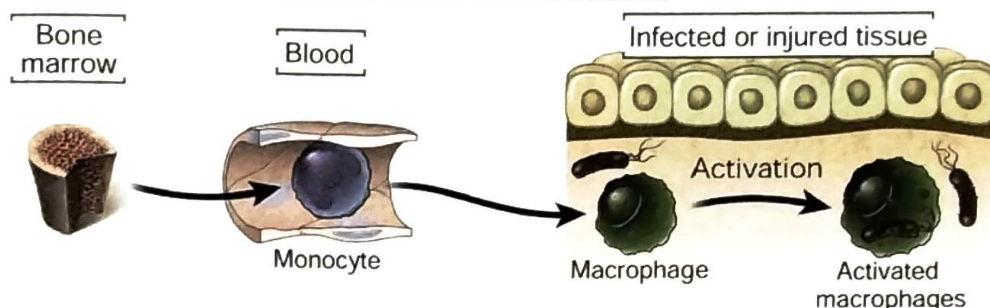
تکامل ماکروفاژها و مونوسیت‌ها

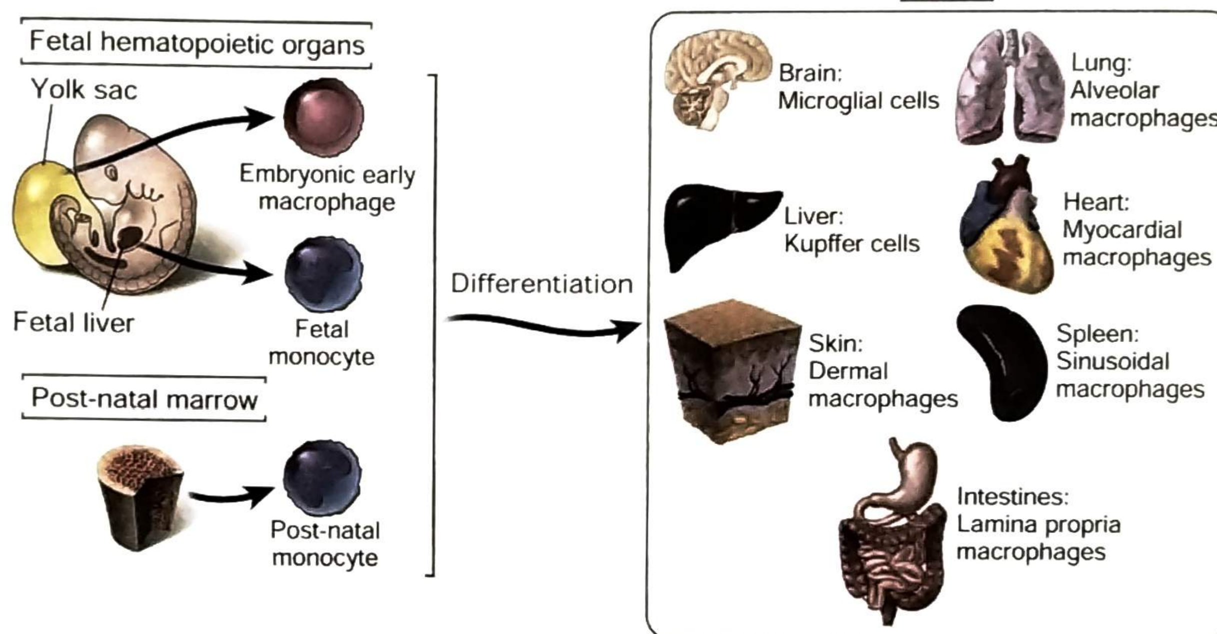
پس از تولد، سلول‌های ردهٔ مونوسیتی- ماکروفاژی تحت تأثیر سایتوکاینی به نام فاکتور محرک کلونی مونوسیت (یا ماکروفاژ) (M-CSF) از سلول‌های پیش‌ساز متعهد شده در مغز استخوان منشأ می‌گیرند. این پیش‌سازها بالغ شده و به مونوسیت‌هایی تبدیل می‌شوند که در جریان خون وارد شده و گردش می‌کنند، جایی که طول عمر کوتاه حدود ۱ تا ۷ روز دارند (شکل ۲-۲). مونوسیت‌های خون به طور مؤثری به درون جایگاه‌های بافتی عفونت یا آسیب فراخونده می‌شوند، و بنابراین اغلب ماکروفاژهای موجود در محل‌های التهاب، از نوع مشتق از مونوسیت هستند.

اغلب ماکروفاژهای مقیم بافتی با طول عمر طولانی از مغز استخوان مشتق نشده‌اند بلکه در طی تکامل جنینی از پیش‌سازهای کیسه زرده یا کبد جنینی منشأ گرفته‌اند این سلول‌ها ظرفیت خود نوسازی دارند و بنابراین می توانند تعداد ثابتی از خود را حفظ کنند. آنها اغلب بسته به عضوی که در آن مقیم می‌شوند، خصوصیات ظاهری (فنوتیپ) تخصص یافته‌ای به خود می‌گیرند (شکل ۲-۲ را ببینید). سلول‌های کوپفر که پوشانندهٔ سینوزوئیدها در کبد هستند، ماکروفاژهای آلوئولار در ریه و سلول‌های میکروگلیال در مغز مثال‌هایی از ماکروفاژهای مقیم در بافت‌ها هستند. در حالت پایدار بدن، مونوسیت‌های خون به میزان کمی به درون بافت‌های سالم فراخوانده می‌شوند، که در آنجا به ماکروفاژهای مقیم بافتی تمایز می‌یابند. این مسیر تمایز مونوسیت به ماکروفاژهای بافتی، خودنوسازی سلول‌های با منشأ جنینی را تکمیل می‌کند و مسئول انواع مختلف ماکروفاژهای مقیم در بافت‌های مختلف می‌باشد.

زیر رده‌های مونوسیت‌ها

مونوسیت‌ها $10-15\mu m$ قطر داشته و حاوی هسته لوبیائی‌شکل و سیتوپلاسم گرانول‌دار ظریفی هستند؛ در سیتوپلاسم آنها، لیزوزوم‌ها، واکوئل‌های فاگوسیتیک و فیلامان‌های اسکلت سلولی دیده می‌شود (شکل ۳-۲). همه مونوسیت‌های انسانی مولکول‌های مجموعه سازگاری بافتی اصلی (MHC) نوع II، CD11b و CD86 را بیان می‌کنند و همه مونوسیت‌های موش CD115، CD11b و CD64 را بارز می‌کنند. مونوسیت‌ها، سلول‌های ناهمگنی هستند و زیر رده‌های متفاوتی دارند که توسط عملکرد و مارکرهای سطح سلولی و نه از طریق مورفولوژی افتراق داده می‌شوند. هم در انسان‌ها و هم در موش‌ها فراوان‌ترین مونوسیت‌ها که مونوسیت‌های کلاسیک یا مونوسیت‌های التهابی (که ۹۰ تا ۹۵٪ از مونوسیت‌های خون را در انسان تشکیل می‌دهند) نامیده می‌شوند، واسطه‌های التهابی تولید می‌کنند، فاگوسیتوز کننده هستند و به سرعت به محل عفونت یا آسیب بافتی فراخوانده می‌شوند. نوع دوم مونوسیت‌های در گردش، که مونوسیت‌های غیرکلاسیک (۵٪ تا ۱۰٪ مونوسیت‌های خون) نام دارند، بعد از عفونت یا آسیب به بافت‌ها فراخوانده می‌شوند و در ترمیم مشارکت می‌کنند. مونوسیت‌های التهابی/ کلاسیک اغلب از طریق بیان نسبتاً بالای CD14 (انسان) یا Ly6C و CCR2 (موش) از مونوسیت‌های غیرکلاسیک افتراق داده می‌شوند. برخی از مونوسیت‌های غیرکلاسیک به خزیدن در طول سطوح اندوتلیال معروف هستند (تحت عنوان گشت زدن [Patrolling] توصیف می‌شود)، آنها در آنجا میکروپارتیکل‌های لومینال را پاک‌سازی می‌کنند و ممکن است نقش مهمی در حذف میکروب‌های در گردش و ترمیم نقایص سد اندوتلیال داشته باشند. ارتباط تکاملی بین زیررده‌های مونوسیتی کاملاً شناخته نشده است.





شکل ۲-۲. بلوغ فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای. A. مسیرهای تکاملی ماکروفاژ. در طی واکنش‌های التهابی، پیش‌سازها در مغز استخوان مونوسیت‌های در گردش خون را به وجود می‌آورند که به بافت‌های محیطی وارد شده و بالغ شده و به ماکروفاژهای با عمر کوتاهی تبدیل می‌شوند که به صورت موضعی فعال می‌شوند. بسیاری از ماکروفاژهای مقیم بافت در دوران جنینی از پیش‌سازهای خون‌ساز اولیهٔ در کیسه زرده و از پیش‌سازهای خون‌ساز کبد جنینی و مغز استخوان ایجاد می‌شوند. مونوسیت‌های خون در دوران پس از تولد می‌توانند مقادیر متغیری از ذخیره مقیم بافتی از ماکروفاژها را در بافت‌های مختلف فراهم کنند.

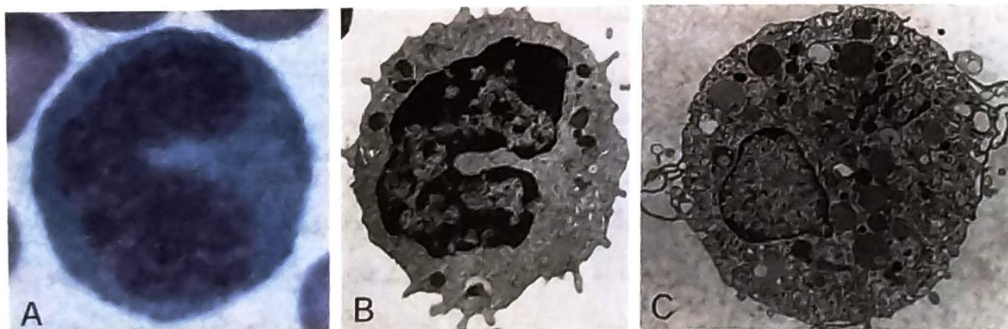
عملکردهای ماکروفاژها

ماکروفاژها در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو علیه عفونت‌ها و در ترمیم بافت‌های آسیب دیده، نقش‌های ضروری بازی می‌کنند (شکل ۴-۲).

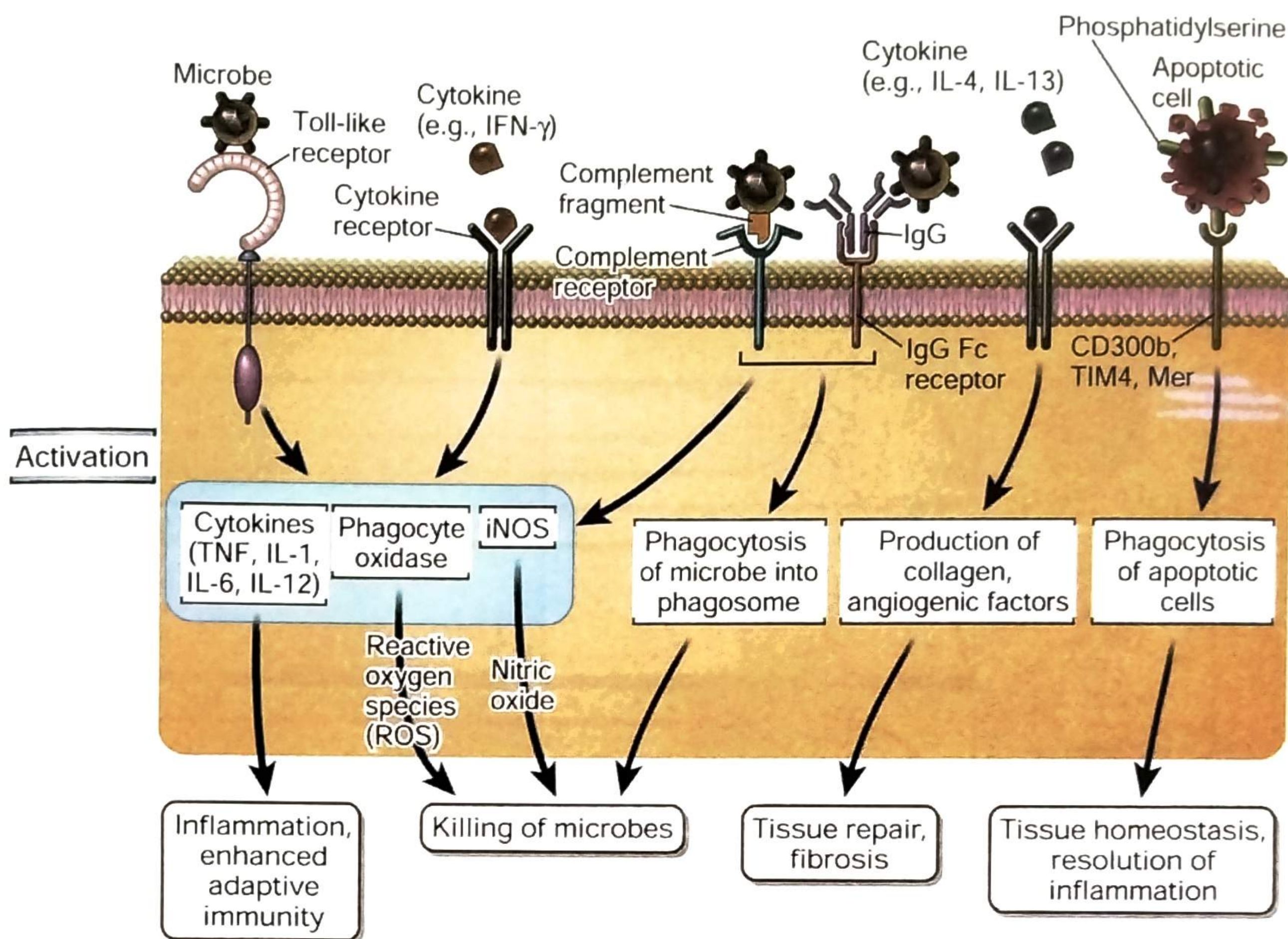
- عملکرد اصلی ماکروفاژهای مشتق از مونوسیت در دفاع میزبان، بلعیدن میکروب‌ها از طریق روند فاگوسیتوز و سپس کشتن میکروب‌های بلعیده شده می‌باشد. مکانیسم‌های فاگوسیتوز و کشتن که در فصل ۴ اشاره خواهد شد، شامل تشکیل ارگانل‌های سیتوپلاسمی متصل به غشای محتوی میکروب‌ها، ادغام این ارگانل‌ها با لیزوزوم‌ها، تولید آنزیمی واسطه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن که برای میکروب‌ها سمی هستند در لیزوزوم‌ها و هضم پروتئین‌های میکروبی توسط آنزیم‌های

B
Yolk Sac
Fetal liver
Bone marrow
Embryo
Birth
2 months
Adult
Brain
Epidermis
Lung
Liver
Heart
Pancreas
Gut
Dermis

شکل ۲-۲ (ادامه). **B.** مشارکت نسبی هر یک از پیش‌سازهای موجود در کیسه زرده، کبد جنینی و مغز استخوان پس از تولد، در تولید ماکروفاژهای ساکن در بافت‌های مختلف در شرایط پایدار، که از طریق مطالعات نقشهٔ سرنوشت سلولی (cell fate mapping studies) در موش مشخص شده است.



شکل ۳-۲. مورفولوژی فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای. **A.** میکروگراف نوری یک مونوسیت در اسمیر خون محیطی. **B.** میکروگراف الکترونی یک مونوسیت خون محیطی و **C.** میکروگراف الکترونی از ماکروفاژ بافتی فعال شده نشانگر واکوئول‌های فاگوسیتیک متعدد و ارگانل‌های سیتوپلاسمی می‌باشد.



شکل ۴-۲. اعمال ماکروفاژها. ماکروفاژها توسط محصولات میکروبی نظیر لیپوپلی‌ساکارید و توسط اینترفرون γ (IFN-γ) تولید شده از سلول‌های کشنده طبیعی، فعال می‌شوند. فعال‌شدن ماکروفاژ منجر به فعال‌سازی فاکتورهای نسخه‌برداری، نسخه‌برداری از ژن‌های مختلف، و ساخته‌شدن پروتئین‌هایی که عملکردهای این سلول‌ها را میانجی‌گری می‌کنند، می‌گردد. در ایمنی وابسته به سلول آداپتیو، ماکروفاژها توسط محرک‌های حاصل از لنفوسیت‌های T (لیگاند CD40 و IFN-γ) فعال می‌شوند، و اساساً به روش مشابهی پاسخ می‌دهند (شکل ۷-۱۰ را ببینید). ماکروفاژها همچنین ممکن است توسط سیگنال‌های دیگری که منجر به ترمیم بافتی و فیبروز می‌شوند، نیز فعال شوند (نشان داده نشده است). IgG: ایمونوگلبولین G؛ IL: اینترلوکین؛ iNOS: نیتریک اکسید سنتاز القایی؛ TIM4: ایمونوگلبولین ۴ سلول T.

پروتئولیتیک می‌باشد.

- ماکروفاژهای مقیم بافت به عنوان سلول‌های نگهبان عمل می‌کنند، به گونه‌ای که حضور میکروب‌ها را تشخیص می‌دهند و از طریق ترشح سایتوکاین‌هایی که آغاز کننده و سپس تقویت کننده پاسخ‌های محافظتی علیه میکروب‌ها هستند، به آنها پاسخ می‌دهند. برخی از این سایتوکاین‌ها بر روی سلول‌های اندوتلیال پوشاننده عروق خونی تأثیر می‌گذارند و موجب افزایش فراخوانی مونوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها از خون به جایگاه‌های عفونت می‌شوند. سایر سایتوکاین‌های ساخته شده توسط ماکروفاژهای فعال شده بر روی لکوسیت‌ها عمل می‌کنند و موجب تحریک مهاجرت آنها به بافت‌های محل عفونت یا آسیب می‌شوند. به برخی از سایتوکاین‌های مهم منشأ گرفته از ماکروفاژها در فصل ۴ اشاره خواهد شد.
- ماکروفاژهایی که میکروب‌ها را دربر گرفته‌اند ممکن است در اثر مولکول‌های میکروبی القا شوند تا دچار یک فرم التهابی مرگ به نام پیروپتوزیس (pyroptosis) شوند، این مرگ نتیجهٔ فعال‌سازی کمپلکس آنزیمی سیتوپلاسمی به نام اینفلامازوم می‌باشد، که در فصل ۴

شرح داده شده است. پیروپتوزیس منجر به رهاشدن سایتوکاین‌هایی می‌شود که پاسخ التهابی میزبان به عفونت را افزایش می‌دهند.

- علاوه بر بلع میکروب‌ها، ماکروفاژها سلول‌های نکروز شدهٔ میزبان شامل سلول‌هایی که در بافت‌ها به علت اثرات سموم، تروما یا اختلال در خونرسانی می‌میرند و نیز نوتروفیل‌هایی که بعد از تجمع در محل‌های عفونت می‌میرند، را می‌بلعند. این بلع به عنوان بخشی از روند پاکسازی بعد از عفونت یا آسیب بافتی استریل محسوب می‌گردد. ماکروفاژها می‌توانند سلول‌هایی را که در اثر آپوپتوز می‌میرند را قبل از آنکه محتویات خود را آزاد کنند و باعث القایی پاسخ‌های التهابی شوند، به طور اختصاصی شناسایی کنند و ببلعند. این پاکسازی سلول‌های آپوپتوز شده، شامل نوتروفیل‌های آپوپتوز شده، افروسیتوزیس (efferocytosis) نامیده می‌شود. در کل بدن و در تمام دورهٔ زندگی یک فرد، سلول‌های ناخواسته به وسیلهٔ فرآیند آپوپتوز به عنوان قسمتی از روندهای متعدد فیزیولوژیک، همچون تکامل، بازسازی بافت‌های طبیعی و حفظ تعداد ثابت سلول‌ها (هموستاز بافتی)، دچار مرگ می‌شوند و این سلول‌های مرده توسط ماکروفاژها از بین می‌روند.
- ماکروفاژها نقش عرضه کننده آنتی‌ژن (APC) ایفاء می‌کنند به نحوی که قطعاتی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به لنفوسیت‌های T عرضه می‌کنند و سلول‌های T فراخوانده شده به محل‌های عفونت یا آسیب را فعال می‌نمایند. این عملکرد در فاز اجرایی پاسخ‌های ایمنی با واسطهٔ سلول T اهمیت دارد (فصل ۶ و ۱۰ را ببینید).
- ماکروفاژها روند ترمیم بافت‌های آسیب دیده را از طریق تحریک رشد عروق خونی جدید (آنژیوژنز) و ساخت ماتریکس خارج سلولی غنی از کلاژن (فیبروز) القاء می‌کنند. این عملکردها از طریق ترشح سایتوکاین‌ها به وسیلهٔ ماکروفاژها انجام می‌شوند، که بر روی بافت‌های گوناگون تأثیر می‌گذارند.

ماکروفاژهای مشتق از مونوسیت ممکن است تقریباً با همان سرعت نوتروفیل‌ها به میکروب‌ها پاسخ دهند ولی برای مدت طولانی‌تری در جایگاه‌های التهاب زنده می‌مانند.

برخلاف نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها می‌توانند در جایگاه‌های التهابی تقسیم سلولی انجام دهند. بنابراین ماکروفاژها در مراحل بعدی پاسخ‌های ایمنی ذاتی یعنی چندین روز پس از آغاز یک عفونت، سلول‌ها مجری غالب می‌باشند.

پذیرنده‌های ماکروفاژ و فعال‌سازی

ماکروفاژها جهت انجام اعمال خود از طریق شناسایی انواع متفاوتی از مولکول‌های میکروبی و نیز مولکول‌های میزبان که در پاسخ به عفونت‌ها و آسیب‌ها تولید شده‌اند، فعال می‌شوند. این مولکول‌های فعال‌کننده متنوع، به پذیرنده‌های انتقال‌دهنده سیگنال اختصاصی که بر سطح ماکروفاژ قرار دارند، متصل می‌گردند (شکل ۴-۲ را ببینید). مثال‌هایی از این پذیرنده‌ها، پذیرنده‌های شبه ـ تول (TLR) می‌باشند که در ایمنی ذاتی مهم هستند و با جزئیات در فصل ۴ بررسی خواهند شد. ماکروفاژها همچنین زمانی که سایر پذیرنده‌های موجود بر غشاء پلاسمایی آنها به اپسونین‌های روی سطح میکروب‌ها متصل می‌گردند، فعال می‌شوند. اپسونین‌ها موادی می‌باشند که سلول‌های میکروبی یا دیگر ذرات را می‌پوشانند و آنها را برای بیگانه‌خواری نشان‌دار می‌کنند. نمونه‌هایی از پذیرنده‌های اپسونین، پذیرنده‌های کمپلمان هستند که به قطعات حاصل از پروتئین‌های کمپلمان متصل شده به سطوح میکروبی متصل می‌شوند و نیز پذیرنده‌های Fcایمونوگلبولین G (IgG) هستند که به یک انتهای مولکول‌های آنتی‌بادی IgG (که از قبل میکروب‌ها به انتهای دیگرشان متصل شده‌اند) اتصال می‌یابند، که در فصل ۱۳ به آنها اشاره خواهد شد. فاگوسیتوز سلول‌های سالم میزبان توسط ماکروفاژ تا حدی توسط یک پذیرنده مهاری بر سطح ماکروفاژ به نام SIRPα جلوگیری می‌شود، این پذیرنده یک پروتئین غشایی بر سطح سلول‌های سالم به نام CD47 را شناسایی می‌کند که به عنوان یک سیگنال «من را نخور [don't eat me]» عمل می‌کند. زمانی که CD47 به SIRPα متصل می‌شود سیگنال‌های مهاری در ماکروفاژ ایجاد می‌شود که از فاگوسیتوز جلوگیری می‌کند. عملکردهای ضد میکروبی ماکروفاژ در ایمنی آداپتیو، توسط برخی سایتوکاین‌ها و پروتئین‌های غشایی لنفوسیت‌های T که به پذیرنده‌های پیام‌رسان بر سطح غشای ماکروفاژ متصل می‌شوند، فعال

می‌گردد (فصل ۱۰ را ببینید).

زیررده‌های ماکروفاژها

ماکروفاژها قادرند قابلیت‌های عملکردی متفاوتی را براساس نوع محرک‌های فعال‌کننده‌ای که با آنها مواجه می‌شوند کسب نمایند. آشکارترین نمونه این مورد، پاسخ ماکروفاژها به سایتوکاین‌های متفاوت ساخته شده توسط زیر رده‌های سلول T است. برخی از این سایتوکاین‌ها، ماکروفاژها را به نحوی که در کشتن میکروب‌ها کارآمد شوند، فعال می‌نمایند؛ این حالت، **فعال‌سازی کلاسیک** نامیده می‌شود و این سلول‌ها ماکروفاژهای M1 نامیده می‌شوند. سایتوکاین‌های دیگر، ماکروفاژها را به منظور تحریک بازسازی و ترمیم بافتی فعال می‌کنند؛ این حالت، **فعال‌سازی آلترناتیو** نامیده می‌شود و این سلول‌ها ماکروفاژهای M2 نامیده می‌شوند. این مسیرهای متفاوت فعال‌سازی و سایتوکاین‌های درگیر در آنها در فصل ۱۰ بررسی خواهد شد. ارتباط بین زیررده‌های مونوسیت خون که پیشتر اشاره شد، و زیرگروه‌های ماکروفاژ به خوبی مشخص نشده است. همچنین فرض می‌شود که ماکروفاژها پس از فعال‌شدن توسط محرک‌های خارجی مثل میکروب‌ها می‌توانند اشکال مورفولوژیک متفاوتی کسب نمایند. در برخی ماکروفاژها سیتوپلاسم افزایش یافته و این سلول‌ها به دلیل شباهت با سلول‌های اپی‌تلیال پوستی، سلول‌های اپی‌تلوئید نامیده می‌شوند. ماکروفاژهای فعال شده می‌توانند به یکدیگر متصل شده و سلول‌های غول‌آسای (giant cells) چند هسته‌ای را به‌وجود آورندکه این وضعیت غالباً در انواع خاصی از عفونت‌های میکروبی نظیر مایکوباکتری، و در پاسخ به اجسام بیگانه غیرقابل هضم رخ می‌دهد.

ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها

ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها، سه نوع سلول دیگر می‌باشند که نقش‌هایی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو بازی می‌نمایند. هر سه نوع سلول دارای ویژگی مشترک دارابودن گرانول‌های سیتوپلاسمی غنی از میانجی‌های متعدد ضدمیکروبی و التهابی هستند، که به دنبال فعال‌سازی از آنها آزاد می‌شوند. ویژگی مشترک دیگر این سلول‌ها دخالت در پاسخ‌های ایمنی است که در برابر کرم‌ها محافظت ایجاد می‌کند و همچنین دخالت واکنش‌هایی است که سبب بیماری‌های آلرژیک می‌شوند. خصوصیات این سلول‌ها در این بخش و اعمال آنها با جزئیات بیشتر در فصل ۲۰ بررسی می‌گردد.

ماست‌سل‌ها

ماست‌سل‌ها سلول‌های مشتق از مغز استخوان می‌باشند که بیشترین فراوانی را در پوست و اپی‌تلیوم مخاطی دارند و به دنبال فعال‌سازی، آنها تعداد زیادی میانجی‌های التهابی قوی آزاد می‌کنند که در مقابل عفونت‌های انگلی کرمی دفاع می‌کنند یا علائم بیماری‌های آلرژیک را ایجاد می‌کنند. سایتوکاینی به نام فاکتور سلول بنیادی (همچنین c-Kit ligand نام دارد)، جهت تکامل ماست‌سل‌ها ضروری است. در شرایط طبیعی، ماست‌سل‌های بالغ در گردش خون حضور ندارند اما در بافت‌ها به خصوص در مجاورت عروق خونی کوچک و اعصاب یافت می‌شوند. (شکل ۱,B-۲). سیتوپلاسم آنها دارای تعداد زیادی گرانول‌های متصل به غشاء می‌باشد که حاوی میانجی‌های التهابی از پیش ساخته‌ای نظیر هیستامین و پروتئوگلیکان‌های اسیدی هستند که به رنگ‌های قلیایی متصل شده، به نحوی که هنگام استفاده از رنگ‌های خاص، گرانول‌ها به رنگ آبی تیره نمایان می‌شوند. محرک‌های گوناگونی می‌توانند ماست‌سل‌ها را در جهت آزادسازی محتویات گرانول‌های سیتوپلاسمی به فضای خارج سلولی، همچنین سنتز و آزادسازی سایتوکاین‌ها و میانجی‌های لیپیدی التهابی فعال کنند. هیستامین و دیگر میانجی‌های آزاد شده تغییراتی در عروق خونی ایجاد می‌کنند که باعث التهاب می‌شوند. ماست‌سل‌ها پذیرنده‌های غشاء پلاسمایی با افینیتی بالا برای یک نوع آنتی‌بادی به نام IgE بیان نموده و معمولاً توسط این آنتی‌بادی‌ها پوشیده می‌شوند. زمانی که آنتی‌بادی‌های روی سطح ماست‌سل به آنتی‌ژن متصل می‌شوند، مسیرهای سیگنال‌رسانی القاء می‌شوند که منجر به فعال‌سازی ماست‌سل می‌گردد. ماست‌سل‌ها همچنین هنگامی که محصولات میکروبی را شناسایی می‌کنند، به طور مستقل از IgE، فعال می‌شوند و در این مسیر آنها به عنوان نگهبان بافتی (tissue sentinels) در سیستم ایمنی ذاتی عمل می‌کنند.

بازوفیل‌ها

بازوفیل‌ها گرانولوسیت‌های خونی با شباهت‌های زیاد ساختاری و عملکردی به ماست‌سل‌ها می‌باشند. همچون سایر گرانولوسیت‌ها، از پیش‌سازهای (precursors) خون‌ساز منشأ می‌گیرند و در مغز استخوان (از پیش‌تازهایی متمایز از پیش‌تازهای ماست‌سل‌ها) بالغ می‌شوند و در خون گردش می‌کنند. بازوفیل‌ها کمتر از یک درصد لکوسیت‌های خون را تشکیل می‌دهند (جدول ۱-۲ را ببینید). اگرچه این سلول‌ها در حالت طبیعی در بافت‌ها حضور ندارند، ولی ممکن است به بعضی از جایگاه‌های التهاب فراخوانده شوند. این سلول‌ها نیز حاوی گرانول‌هایی می‌باشند که به رنگ‌های قلیایی متصل می‌گردند (شکل ۱,C-۲) و قادر به ساخت تعداد زیادی از واسطه‌های مشابه ماست‌سل‌ها می‌باشند. بازوفیل‌ها همچون ماست‌سل‌ها پذیرنده‌هایی برای IgE بارز می‌نمایند، به IgE متصل می‌شوند و می‌توانند توسط اتصال آنتی‌ژن به IgE تحریک شوند. به دلیل این که تعداد بازوفیل‌ها در بافت‌ها اندک می‌باشد، اهمیت آنها در دفاع میزبان و واکنش‌های آلرژیک قطعی نیست.

ائوزینوفیل‌ها

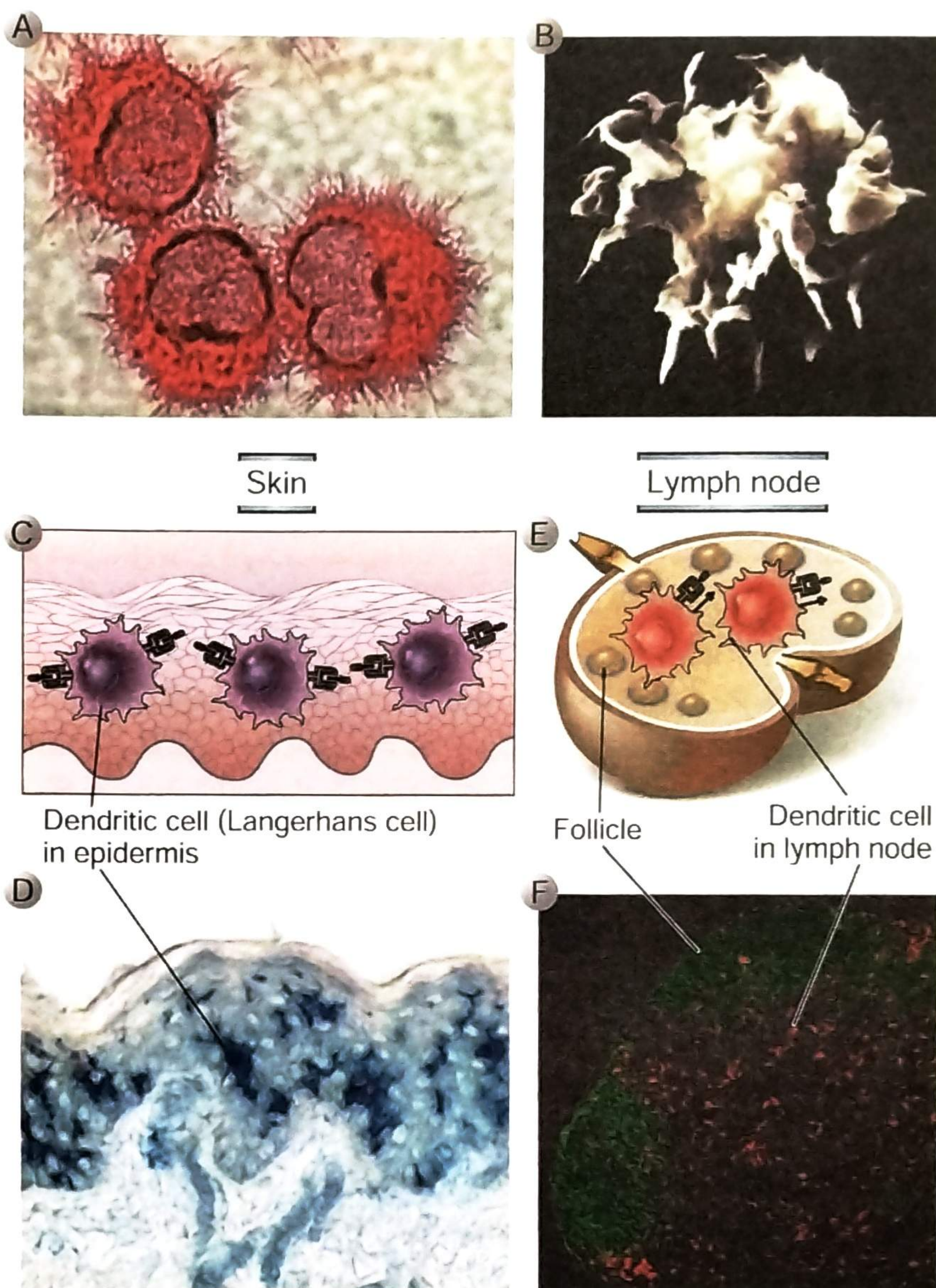
ائوزینوفیل‌ها گرانولوسیت‌هایی می‌باشند که دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی حاوی آنزیم‌های مضر برای دیواره‌های سلولی انگل‌ها و همچنین آسیب‌رسان به بافت‌های میزبان می‌باشند. گرانول‌های ائوزینوفیل‌ها بیشتر حاوی پروتئین‌های قلیایی می‌باشند که به رنگ‌های اسیدی مثل ائوزین متصل می‌گردند و بنابراین در اسمیر خون محیطی و برش‌های بافتی رنگ شده، به رنگ قرمز ظاهر می‌شوند (شکل ۱,D-۲). ائوزینوفیل‌ها از مغز استخوان مشتق می‌شوند و در خون گردش می‌کنند و از آنجا ممکن است به درون بافت‌ها فراخوانده شوند. سه سایتوکاین GM-CSF، IL-3 و IL-5 پیش‌برنده بلوغ ائوزینوفیل‌ها از پیش‌سازهای میلوئیدی هستند. پذیرنده‌های غشایی متنوع بر سطح ائوزینوفیل‌ها شامل پذیرنده‌های Fc برای IgA و IgG، TLRs و پذیرنده‌های IL5، می‌توانند سیگنال‌هایی ایجاد کنند که منجر به فعال‌شدن سلول‌ها و آزادسازی محتویات گرانولی از آنها شود. برخی از ائوزینوفیل‌ها در شرایط طبیعی در بافت‌های محیطی به خصوص در لایه‌های مخاطی پوشانندهٔ مجاری تنفسی، گوارشی و ادراری ـ تناسلی حضور دارند و تعداد آنها به واسطهٔ مهاجرت از خون در شرایط التهاب افزایش می‌یابد.

سلول‌های دندریتیک (Dendritic cells, DCs)

سلول‌های دندریتیک سلول‌های در گردش و مقیم بافتی هستند که حضور میکروب‌ها را تشخیص می‌دهند، واکنش‌های دفاعی ایمنی ذاتی را آغاز کرده و آنها پروتئین‌های میکروبی را به دام می‌اندازند تا به سلول‌های T عرضه کنند و پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را آغاز نمایند. این سلول‌ها به دلیل زواید غشایی بلندشان که یادآور دندریت‌های نورون‌ها می‌باشد، به این اسم نام‌گذاری شده‌اند. اغلب DCها به طور گسترده‌ای در بافت‌های لنفاوی، اپی‌تلیوم مخاطی و پارانشیم اعضا توزیع شده‌اند (شکل ۵-۲). جایگاه قرارگیری DCها در اپی‌تلیوم و بافت‌هایی که میکروب‌ها وارد می‌شوند، توانایی آنها در به دام‌انداختن آنتی‌ژن‌ها و انتقال آنها به محل گردش لنفوسیت‌های T مبتدی یعنی غدد لنفاوی، و پاسخ‌های سریع آنها به میکروب‌ها، همهٔ اینها، DCها را در یک موقعیت منحصر به فرد در سیستم ایمنی قرار می‌دهد، به‌گونه‌ای که آنها به عنوان نگهبانان عفونت (sentinels of infection) می‌باشند که پاسخ ذاتی سریع را آغاز می‌کنند، اما همچنین پاسخ‌های ایمنی ذاتی را به گسترش پاسخ‌های ایمنی آداپتیو ارتباط می‌دهند. نقش DCها به عنوان میانجی‌های ایمنی ذاتی و به عنوان APCها در فصول ۴ و ۶ شرح داده خواهد شد. در اینجا ما ویژگی‌های عمومی DCها را معرفی خواهیم کرد.

تکامل و ویژگی‌های زیررده‌های سلول‌های دندریتیک

زیررده‌های DCها براساس تفاوت مارکرهای سطحی، فاکتورهای نسخه‌برداری، تکامل از سلول‌های پیش‌ساز مختلف، جایگاه بافتی و عملکردهایشان تعریف می‌شوند. ما زیرگروه‌های اصلی DCها که در پاسخ‌های ایمنی اهمیت دارند و از لحاظ عملکرد و روند تکاملی و بیان مولکول‌های سطحی مختلف و فاکتورهای نسخه‌برداری از یکدیگر متمایز هستند، را شرح خواهیم داد (شکل ۶-۲ و جدول ۳-۲). ویژگی‌های مشترک این زیررده‌های DC عبارت است از: بلوغ وابسته به سایتوکاین FLT3L، بروز پروتئین CD11C و



شکل ۵-۲. سلول‌های دندریتیک. **A.** میکروگراف نوری از سلول‌های دندریتیک (DCs) کشت داده شده مشتق از پیش‌سازهای مغز استخوان. **B.** یک اسکن میکروگراف الکترونی از یک DC به منظور نشان دادن برآمدگی‌های غشایی گسترده آن. **C** و **D.** سلول‌های دندریتیک در پوست، طرح شماتیک (C) و در یک مقطع از پوست (D) رنگ‌آمیزی شده توسط آنتی‌بادی اختصاصی برای سلول‌های لانگرهانس (که در این رنگ‌آمیزی ایمونوآنزیمی به رنگ آبی مشاهده می‌شوند). **E** و **F.** DCها در یک گره لنفاوی، طرح شماتیک (E) و در یک مقطع از یک گره لنفی موش (F) رنگ‌آمیزی شده توسط آنتی‌بادی‌های نشاندار شده با ماده فلورسنت علیه سلول‌های B موجود در فولیکول‌ها (به رنگ سبز) و DCهای موجود در منطقه سلول T (به رنگ قرمز).

توانایی عرضهٔ آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های T بکر و فعال‌کردن آنها یا القای تحمل در سلول‌های T.

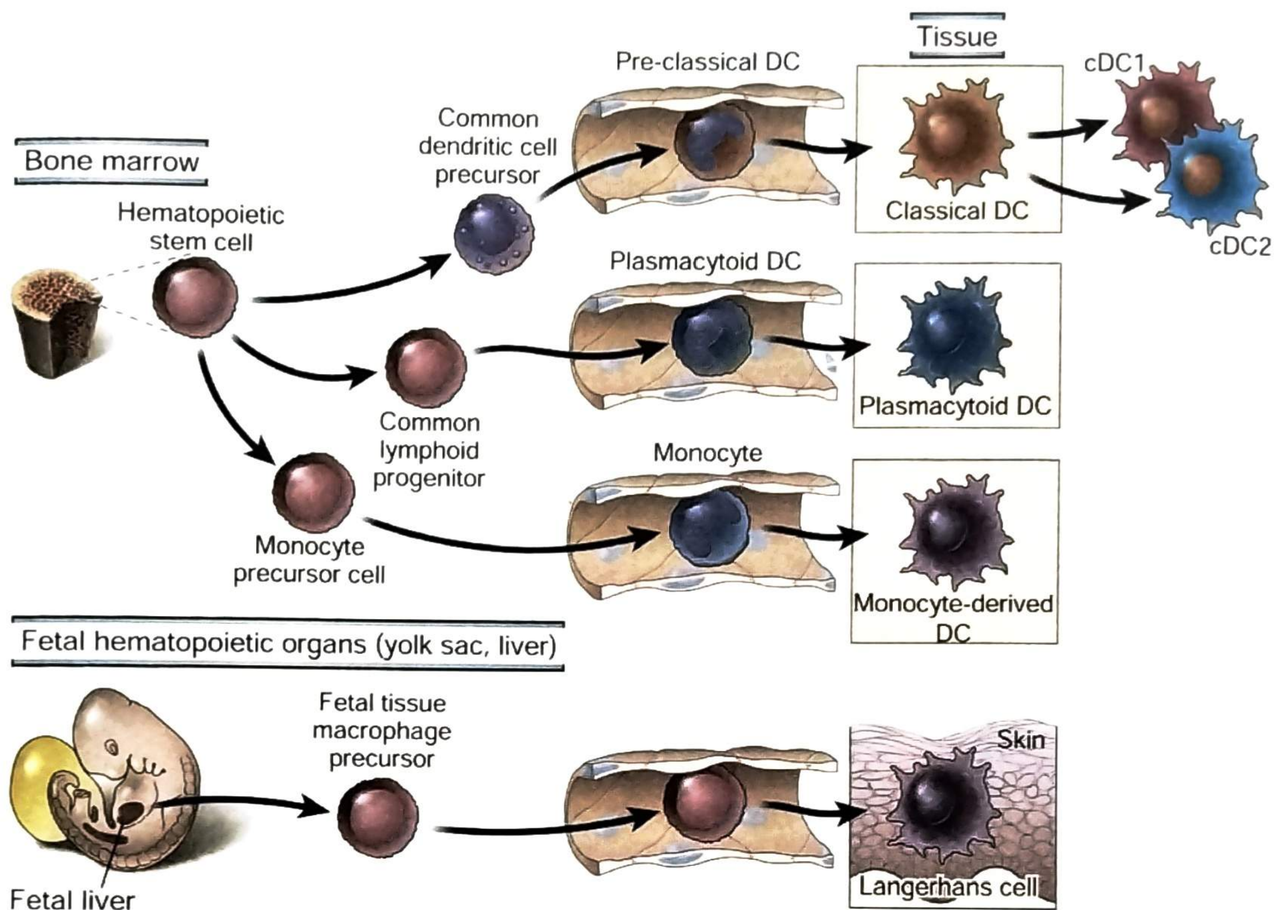
- ***DCهای کلاسیک (DCهای معمولی [cDC] نیز نامیده می‌شوند) نوع اصلی DC در به دام انداختن***

آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروب‌هایی می‌باشند که از طریق سدهای اپی‌تلیال وارد می‌شوند و آنها را به سلول‌های T عرضه می‌کنند. DCهای کلاسیک اولین بار به وسیلهٔ مورفولوژی و توانایی آنها در تحریک پاسخ‌های قوی سلول T شناخته شدند و فراوان‌ترین زیررده DC در اپی‌تلیوم و اندام‌های لنفاوی را تشکیل می‌دهند. آنها طی یک مسیر تکاملی از HSCهای مغز استخوان منشأ می‌گیرند، در این مسیر تکاملی یک پیش‌ساز مشترک برای هر دو مونوسیت‌ها و DCهای کلاسیک وجود دارد، که برخی از آنها به پیش‌سازهای متعهد برای cDCها که pre-cDC نامیده می‌شوند، تکامل می‌یابند. همهٔ این مراحل در مغز استخوان رخ می‌دهد. pre-cDCها به بافت‌های محیطی مهاجرت می‌کنند و در آنجا بالغ می‌شوند و cDCها را ایجاد می‌کنند. این سلول‌ها مانند ماکروفاژهای بافتی دائماً از محیطی که در آن ساکن شده‌اند، نمونه‌برداری می‌کنند.

DCهای کلاسیک ممکن است به دو زیررده مهم به نام زیرگروه اصلی یا cDC2 و زیررده عرضه کنندهٔ متقاطع [cross-presenting] یا cDC1 تقسیم شوند (شکل ۶-۲ و جدول ۳-۲ را ببینید). cDC2 فراوان‌ترین زیررده است و در به دام انداختن آنتی‌ژن‌های اگزوژن و القای پاسخ‌های سلول $CD4^+$ T قدرتمند می‌باشد. زیررده cDC1 از طریق فرآیندی به نام عرضه متقاطع [cross-presentation] که در فصل ۶ بحث خواهد شد، به منظور عرضهٔ آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های $CD8^+$ T بکر تخصصی شده است؛ این زیرگروه می‌تواند آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های $CD4^+$ نیز عرضه کند.

- ***DCهای پلاسماسایتوئید (pDC) در پاسخ به ویروس‌ها سایتوکاین ضد ویروسی اینترفرون (IFN) نوع I تولید می‌کنند و ممکن است میکروب‌هایی که وارد جریان خون شده‌اند را برداشت کنند و آنتی‌ژن‌های آنها را برای عرضه به سلول‌های T به طحال حمل کنند.*** این DCها به دلیل این که پس از فعال‌شدن از لحاظ مورفولوژی به پلاسماسل‌ها شبیه می‌شوند، به این اسم نام‌گذاری شدند. آنها در مغز استخوان از پیش‌سازهای متفاوتی از پیش‌سازهای ایجادکنندهٔ سلول‌های دندریتیک کلاسیک تکامل می‌یابند و در خون و به تعداد کمتر در اعضای لنفاوی یافت می‌شوند. DCهای پلاسماسایتوئید سلول‌های اصلی بدن در تولید سایتوکاین‌های اینترفرون‌های نوع I (IFNs) می‌باشند، این سایتوکاین‌ها فعالیت‌های ضد ویروسی قوی داشته و نقش مهمی در دفاع ذاتی میزبان علیه ویروس‌ها دارند (فصل ۴ را ببینید).
- DCهای مشتق از مونوسیت (MoDC) شامل سلول‌هایی هستند که عملکردهای مشابه با cDCها دارند اما از مونوسیت‌هایی که به درون مکان‌های التهابی فراخوانی شده‌اند، مشتق می‌شوند. آنها همانند همهٔ DCها، CD11c بیان می‌کنند و مارکرهای مونوسیتی نظیر CD11b و CCR2 را نیز بیان می‌کنند.
- سلول‌های لانگرهانس، DCهایی هستند که در اپی‌درم یافت می‌شوند و عملکردهای مشترکی با cDCها دارند اما از لحاظ تکاملی با ماکروفاژهای مقیم بافتی ارتباط دارند، به گونه‌ای که همانند آنها از پیش‌سازهای کبد جنینی و کیسه زرده منشأ می‌گیرند (شکل ۶-۲ را ببینید). آنها از طریق موقعیت و مورفولوژی‌شان در پوست، حضور اندامک‌های سیتوپلاسمی به شکل راکت تنیس به نام گرانول‌های بیربک [Birbeck] که با میکروسکوپ الکترونی دیده می‌شوند، و بیان مارکرهای مختلف تشخیص داده می‌شوند (جدول ۳-۲ را ببینید). سلول‌های لانگرهانس ممکن است در شرایط عفونت‌های پوستی، در جهت عرضهٔ آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های $CD4^+$ T و فعال‌سازی آنها عمل کنند، یا در فقدان عفونت، آنتی‌ژن‌های خودی را به سلول‌های $CD4^+$ T عرضه کنند و منجر به القای تولرانس نسبت به این آنتی‌ژن‌ها شوند.

جمعیت دیگری از سلول‌ها به نام سلول‌های دندریتیک فولیکولار (follicular dendritic cell, FDC) مورفولوژی دندریتیک دارند اما آنها از پیش‌سازهای مغز استخوان منشأ نمی‌گیرند، آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به سلول‌های T عرضه نمی‌کنند، و نباید با DCها اشتباه گرفته شوند. FDCها در فعال‌سازی سلول B در مراکز زایگر ارگان‌های لنفاوی ثانویه نقش دارند.



شکل ۶-۲. بلوغ سلول‌های دندریتیک. سلول‌های دندریتیک (DCs) از یک سلول پیش‌ساز مشترک از ردهٔ میلوئیدی در مغز استخوان منشأ می‌گیرند و سپس به زیررده‌هایی متمایز می‌شوند، به‌طوری که بخش اصلی آنها به DCهای کلاسیک (cDC) و DCهای پلاسماسایتوئید (pDGC) هستند. DCهای مشتق از مونوسیت (Mo-DCS)، احتمالاً از مونوسیت‌ها در بافت‌های ملتهب منشأ می‌گیرند. برخی DCهای پلاسماسایتوئید احتمالاً از پیش‌ساز مشترک DC منشأ می‌گیرند.

لنفوسیت‌ها

لنفوسیت‌ها، سلول‌های منحصر به فرد ایمنی آداپتیو، تنها سلول‌هایی در بدن هستند که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را با توزیع کلونال بیان می‌کنند و هر یک برای شاخص‌های آنتی‌ژنی متفاوت، اختصاصی هستند. هر کلون از لنفوسیت‌های B و T پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را با یک ویژگی بیان می‌نمایند، به طوری که از ویژگی پذیرنده‌ها در سایر کلون‌ها، متمایز است. همان‌طور که در این فصل و فصل‌های بعدی بحث خواهد شد، میلیون‌ها کلون لنفوسیتی در بدن وجود دارد که هر شخص را قادر می‌سازد که میلیون‌ها آنتی‌ژن بیگانه را شناسایی و به آنها پاسخ دهد.

نقش لنفوسیت‌ها در میانجی‌گری ایمنی آداپتیو توسط شواهد متفاوتی که در جریان بیش از دهه‌ها تحقیق گردآوری شد، مشخص گردید. یکی از شواهد اولیه از این مشاهده به دست آمد که در افراد مبتلا به نقص ایمنی مادرزادی و اکتسابی، تعداد لنفوسیت‌ها در گردش خون محیطی و بافت‌های لنفاوی کاهش یافته است. آزمایش‌های انجام شده در موش و رت، نشان داد که تخلیهٔ لنفوسیت‌ها پاسخ به ایمونیزاسیون را مختل می‌کند و تنها نوع سلولی که می‌تواند ایمنی اختصاصی به میکروب‌ها را از حیوانات ایمن شده به حیوانات بکر (naive) منتقل کند، لنفوسیت‌ها هستند. مطالعات انجام شده در آزمایشگاه (in vitro) تأیید کرده‌اند که تحریک لنفوسیت‌ها با آنتی‌ژن‌ها، پاسخ‌هایی را ایجاد می‌نماید که بسیاری از خواص پاسخ‌های ایمنی القاء شده در

جدول ۳-۲. زیر رده‌های سلول دندریتیک انسانی

	سلول‌های دندریتیک کلاسیک (معمول)				
	cDC2	cDC1 (عرضه متقاطع)	سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئید	سلول‌های لانگرهانس	DCهای مشتق از مونوسیت
مارکرهای سطحی	CD11C BDCA-1 (CD1C)	CD11C BDCA-3 (CD141) CLEC9A $XCR1^+$	BDCA-2 (CD303) BDCA-4 (CD304) CD123	CD11b Langerin (CD207) EPCAM BDCA1 CD1a	CD11b CCR2 CD14
TLRهای بیان شده	مختلف	مختلف	سطوح بالایی از TLR7 و TLR9	مختلف	مختلف
فاکتورهای نسخه‌برداری	IRF4	IRF8 BATF3	E2-2	PU.1	
سایتوکاین‌های عمده تولید شده	مختلف (شامل IL-6، IL-23)	IL-12	IFN تیپ I		مختلف
فعالیت‌های فرض شده اصلی	ایمنی ذاتی: منبع سایتوکاین‌های التهابی ایمنی آداپتیو: برداشت و عرضهٔ آنتی‌ژن‌ها غالباً به سلول‌های T $CD4^+$	ایمنی آداپتیو: برداشت و عرضه متقاطع (cross-presentation) آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های T $CD8^+$؛ القاء پاسخ‌های Th1	ایمنی ضد ویروسی: پاسخ ذاتی اولیه، آماده‌سازی (priming) سلول‌های T ضد ویروسی	ایمنی ذاتی: منبع سایتوکاین‌های التهابی ایمنی آداپتیو: به دام انداختن آنتی‌ژن‌ها و عرضهٔ آنها غالباً به سلول‌های T $CD4^+$	ایمنی ذاتی: منبع سایتوکاین‌های التهابی نقش نامشخص در ایمنی آداپتیو

مارکرها و عملکردهای اصلی متمایز کنندهٔ زیررده‌های سلول‌های دندریتیک (DC) لیست شده است. باید توجه کرد که تمام سلول‌های دندریتیک مولکول‌های MHC II را بارز می‌کنند. سلول‌های دندریتیک فعال نشده ممکن است آنتی‌ژن‌های خودی را نمایش دهند و موجب حفظ تحمل به خود گردند؛ این عملکرد فرضی در جدول فوق ذکر نشده است.

IL: اینترلوکین، IFN: اینترفرون، TLR: پذیرنده شبه تول.

شرایط فیزیولوژیک درون بدن (in vivo) را دارا می‌باشند. به دنبال شناسایی لنفوسیت‌ها به عنوان واسطه‌های ایمنی هومورال و سلولی، اکتشافات زیادی با سرعت زیاد دربارهٔ انواع مختلف لنفوسیت‌ها، منشأ آنها در مغز استخوان و تیموس، نقش آنها در پاسخ‌های ایمنی متنوع و پیامدهای نقص آنها به دست آمد. یکی از مهمترین این یافته‌ها پی‌بردن به پذیرنده‌هایی با توزیع کلونال، بسیار متنوع و اختصاصی برای آنتی‌ژن‌ها می‌باشد که توسط لنفوسیت‌ها و نه هیچ نوع سلول دیگری تولید می‌شوند. اخیراً اطلاعات وسیعی در رابطه با ژن‌ها، پروتئین‌ها و عملکرد لنفوسیت‌ها گردآوری شده است.

یکی از جذاب‌ترین جنبه‌های بیولوژی لنفوسیت‌ها این است که چگونه گنجینه بسیار متنوعی از پذیرنده‌های آنتی‌ژنی با ویژگی‌های متفاوت، از تعداد محدود ژن‌های این پذیرنده‌ها که در ژرم‌لاین وجود دارند، تولید می‌شود. هم

اکنون مشخص می‌باشد که ژن‌های کدکنندهٔ پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها، توسط نوترکیبی قطعات DNA در طی بلوغ این سلول‌ها شکل می‌گیرند. یک جنبه تصادفی، برای این وقایع نوترکیبی سوماتیک وجود دارد که باعث تولید میلیون‌ها ژن بازآرایی شده متفاوت پذیرنده‌ها و یک گنجینه بسیار متنوع از ویژگی‌های آنتی‌ژنی در بین کلون‌های متفاوت لنفوسیت‌ها می‌شود (فصل ۸ را ببینید).

تعداد کل لنفوسیت‌ها در یک فرد بزرگسال سالم در حدود $۵×۱۰^{۱۱}$ می‌باشد. از این تعداد، حدود ۲٪ در خون، ۴٪ در پوست، حدود ۱۰٪ در مغز استخوان، حدود ۱۵٪ در بافت‌های لنفاوی مخاطی مجاری گوارشی و تنفسی و حدود ۶۵٪ در اندام‌های لنفاوی (عمدتاً در طحال و غدد لنفاوی) وجود دارند. ما در ابتدا خصوصیات این سلول‌ها و سپس سازمان‌دهی آنها را در بافت‌های لنفاوی مختلف شرح خواهیم داد.

کلاس‌های لنفوسیت‌ها

لنفوسیت‌ها دارای کلاس‌های متمایزی هستند که از نظر عملکرد و محصولات پروتئینی متفاوت می‌باشند (جدول ۴-۲). کلاس‌های اصلی لنفوسیت‌ها در فصل ۱ معرفی شدند (شکل ۵-۱ را ببینید). از نظر مورفولوژی، همه لنفوسیت‌ها شبیه یکدیگر هستند و شکل ظاهری آنها منعکس‌کنندهٔ ناهمگون‌بودن یا تنوع در عملکرد آنها نمی‌باشد. **لنفوسیت‌های B**، سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی هستند و به دلیل این که مشخص شد در عضوی از پرندگان به نام bursa of Fabricius بالغ می‌شوند، به این نام خوانده می‌شوند. در پستانداران عضو آناتومیک معادل آن وجود ندارد و مراحل اولیهٔ بلوغ سلول‌های B در مغز استخوان صورت می‌گیرد. بنابراین *لنفوسیت‌های B* به لنفوسیت‌های مشتق شده از مغز استخوان (bone marrow) اشاره دارد. **لنفوسیت‌های T** که واسطه‌های ایمنی سلولی می‌باشند، از سلول‌های پیش‌ساز موجود در مغز استخوان منشأ می‌گیرند و سپس به تیموس مهاجرت کرده و در آنجا بالغ می‌شوند (*لنفوسیت T* به لنفوسیت‌های مشتق شده از تیموس [thymus] اشاره می‌کند). زیر گروه‌هایی از لنفوسیت‌های B و T با خصوصیات ظاهری و ویژگی‌های عملکردی مجزا وجود دارند.

زیررده‌های لنفوسیت‌های B

زیرگروه‌های عمده سلول‌های B، سلول‌های B فولیکولار، سلول‌های B ناحیه مارژینال و سلول‌های B-1 هستند که هر یک از آنها در نواحی آناتومیک جداگانه در بافت‌های لنفاوی یافت می‌شوند. سلول‌های B فولیکولار که فراوان‌ترین سلول‌های B در بدن هستند، در بافت‌های لنفاوی و خون یافت می‌شوند. آنها مجموعه‌ای از آنتی‌بادی‌های بسیار متنوع و توزیع شده به شکل کلونال را بارز می‌کنند که به عنوان پذیرنده‌های آنتی‌ژن سطح سلولی و مولکول‌های اجرایی مترشحهٔ کلیدی ایمنی هومورال آداپتیو عمل می‌کنند. سلول‌های B فولیکولار اغلب آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی زیاد و سلول‌های B خاطره‌ای را به‌وجود می‌آورند که افراد را از عفونت‌های مکرر توسط همان میکروب‌ها، محافظت می‌کنند. در مقابل، سلول‌های B-1 و سلول‌های B ناحیه مارژینال درصد کمی از سلول‌های B را تشکیل می‌دهند و آنتی‌بادی‌هایی با تنوع محدود تولید می‌کنند. سلول‌های B-1 غالباً در بافت‌های مخاطی و حفرات پلور و پریتوئن یافت می‌شوند، در حالی که سلول‌های B ناحیه مارژینال در جوندگان فقط در طحال حضور دارند، اما در انسان‌ها ممکن است در گردش خون یافت شوند.

زیررده‌های لنفوسیت‌های T

دو زیررده عمدهٔ سلول‌های T براساس بیان سطحی پروتئین‌های CD4 و CD8 تعریف می‌شوند (شکل ۷-۲). سلول‌های T، واسطه‌های ایمنی سلولی هستند: سلول‌های $CD4^+$ T، لنفوسیت‌های T یاریگر یا پیش‌سازهای بکر آنها هستند و سلول‌های $CD8^+$ T، CTLها یا پیش‌سازهای آنها هستند. هر دو سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ پذیرنده‌های آنتی‌ژنی به نام پذیرنده‌های سلول T (TCR) $\alpha\beta$ را بیان می‌کنند. سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که بر روی سلول‌های متنوع دیگری شامل سایر لنفوسیت‌های T، سلول‌های B و ماکروفاژها عمل می‌کنند. CTLهای $CD8^+$ سلول‌های آلوده شده با ویروس‌ها و سایر میکروب‌هایی که می‌توانند درون سلول‌های میزبان زنده بمانند، را شناسایی کرده و آنها را از بین می‌برند. آنها همچنین سلول‌های سرطانی را می‌کشند. سلول‌های T تنظیم کننده $CD4^+$ (regulatory) سومین زیرگروه سلول‌های T

جدول ۴-۲. انواع لنفوسیت‌ها

نوع	اعمال	پذیرندهٔ آنتی‌ژنی و ویژگی	مارکرهای فنوتیپی انتخابی	درصد از کل لنفوسیت‌ها[a]		
				خون	گره لنفی	طحال
لنفوسیت‌های B						
سلول‌های B فولیکولار	تولید آنتی‌بادی (ایمنی هومورال)	ایمونوگلبولین سطحی ویژگی‌های متنوع برای بیشتر انواع مولکول‌ها	پذیرنده‌های Fc، MHC کلاس II، CD19، CD23	۵-۲۰	۲۰-۲۵	۴۰-۴۵
سلول‌های B ناحیهٔ مارژینال	تولید آنتی‌بادی (ایمنی هومورال)	ایمونوگلبولین سطحی ویژگی‌های محدود برای یک مجموعهٔ محدود از مولکول‌ها	CD27، IgM	۲-۳	۳-۵	۷-۱۰
سلول‌های B-1[b]	تولید آنتی‌بادی (ایمنی همورال)	ایمونوگلبولین سطحی ویژگی‌های محدود برای یک مجموعهٔ محدود از مولکول‌ها	CD27، CD20، CD43، IgM اما $CD70^-$	۱-۳	نادر	نادر
لنفوسیت‌های T						
لنفوسیت‌های T یاریگر $CD4^+$	فعال‌کردن سلول‌های B (ایمنی هومورال) فعال‌کردن ماکروفاژها (ایمنی سلولی) تحریک التهاب	هترودایمرهای $\alpha\beta$ ویژگی‌های متنوع برای کمپلکس‌های پپتید ـ MHC کلاس II	$CD3^+$، $CD4^+$ و $CD8^-$	۳۵-۶۰[c]	۵۰-۶۰	۵۰-۶۰
لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$	کشتن سلولهای آلوده به باکتری‌های درون سلولی و سلول‌های توموری	هترودایمرهای $\alpha\beta$ ویژگی‌های متنوع برای کمپلکس‌های پپتید ـ MHC کلاس I	$CD3^+$، $CD4^-$، $CD8^+$	۱۵-۴۰	۱۵-۲۰	۱۰-۱۵
سلول‌های T تنظیمی	عملکرد سایر سلول‌های T و سایر سلول‌های ایمنی را سرکوب می‌کند (تنظیم پاسخ‌های ایمنی، حفظ تحمل به خود)	هترودایمرهای $\alpha\beta$ اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی و برخی از آنتی‌ژن‌های بیگانه (کمپلکس‌های پپتید ـ MHC کلاس II)	$CD3^+$، $CD4^+$، $CD25^+$ $FOXP3^+$ (شایع‌ترین فنوتیپ می‌باشد، البته فنوتیپ‌های دیگری نیز وجود دارد)	۱-۲	۱۰	۱۰
سلول‌های NKT (Natural killer T cells)	پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو را سرکوب یا فعال می‌کنند	هترودایمرهای $\alpha\beta$ ویژگی محدود برای کمپلکس‌های گلیکولیپید ـ CD1	CD56، CD16 (پذیرندهٔ Fc برای IgG)، CD3	۵-۳۰	نادر	۱۰

جدول ۴-۲. انواع لنفوسیت‌ها (ادامه)

نوع	اعمال	پذیرندهٔ آنتی‌ژنی و ویژگی	مارکرهای فنوتیپی انتخابی	درصد از کل لنفوسیت‌ها		
				خون	گره لنفی	طحال
لنفوسیت‌های $\gamma\delta$ T	اعمال یاریگر و سایتوتوکسیک (ایمنی ذاتی)	هترودایمرهای $\gamma\delta$ ویژگی‌های محدود برای آنتی‌ژن‌های پپتیدی و غیرپپتیدی	$CD3^+$، CD4 و CD8 متغیر	نادر	نادر	نادر
Mucosa-associated invariant T cells (MAIT)	اعمال یاریگر و سایتوتوکسیک در روده	هترودایمرهای $\alpha\beta$ ویژگی محدود برای متابولیت‌های ریبوفلاوینی مشتق از باکتری	$CD3^+$، $CD8^+$ (اکثریت)	۵	نادر	نادر

MHC، کمپلکس سازگاری نسجی اصلی – Ig، ایمونوگلبولین

در این جدول ویژگی‌های اصلی لنفوسیت‌ها در سیستم ایمنی آداپتیو خلاصه شده است. سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK cells) و سایر سلول‌های لنفوئیدی ذاتی که در فصل ۴ بحث خواهد شد، در این جدول آورده نشده است.

a. درصدها تقریبی و براساس اطلاعات به دست آمده از خون محیطی انسان و اندام‌های لنفاوی موش هستند. در کبد تقریباً ۵۰ درصد لنفوسیت‌ها، سلول‌های MAIT هستند.

b. سلول‌های B-1 یک زیررده مجزا در موش می‌باشند، اما مشخص نیست که آیا زیررده مشابه در انسان نیز وجود دارد یا خیر.

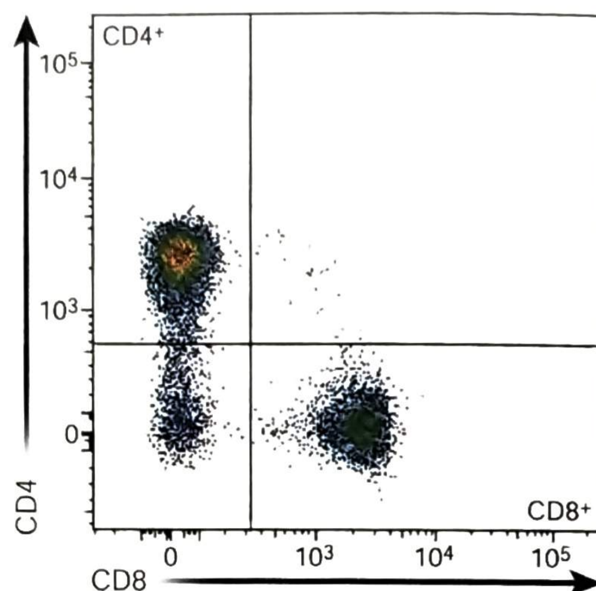
c. در بسیاری موارد نسبت سلول‌های $CD4^+$ $CD8^-$ به سلول‌های $CD4^-$ $CD8^+$ در شرایط پایدار در حدود دو به یک است.

می‌باشند که پذیرندهٔ $\alpha\beta$ را بارز می‌کنند و عملکرد آنها مهار پاسخ‌های ایمنی می‌باشد. به علاوه، سلول‌های NKT (natural killer T cells)، سلول‌های T نامتغیر مرتبط با مخاط (MAIT, mucosa-associated invariant T) و سلول‌های $\gamma\delta$ T سه زیررده سلول‌های T با تعداد کمتر هستند که پذیرنده‌های سلول T را با تنوع محدودتری بارز می‌کنند، مشابه با آنتی‌بادی‌های ساخته شده توسط سلول‌های B-1. عملکردهای این کلاس‌های سلول‌های T و B در فصل‌های بعدی شرح داده خواهند شد.

تکامل لنفوسیت‌ها

لنفوسیت‌ها مانند تمام سلول‌های خونی بعد از تولد از سلول‌های بنیادی در مغز استخوان منشأ می‌گیرند. منشأ لنفوسیت‌ها از سلول‌های پیش‌تاز (progenitors) مغز استخوان است؛ این یافته برای اولین بار با آزمایش‌هایی که روی مغز استخوان کایمراهای پرتودیده انجام گرفته بود، نشان داده شد. لنفوسیت‌ها و پیش‌سازهای (precursors) آنها، به اشعه حساس هستند و در اثر تاباندن دوزهای بالای اشعه گاما از بین می‌روند. اگر به یک موش اشعه دیده از یک نژاد خالص، سلول‌های مغز استخوان یا تعداد کمی از سلول‌های بنیادی خونساز (hematopoietic stem cells [HSCs]) از نژاد دیگر که قابل افتراق از میزبان می‌باشند، تزریق شود، تمام لنفوسیت‌هایی که بعد از آن در بدن موش گیرنده تکامل پیدا می‌کنند، از سلول‌های مغز استخوان یا HSCs موش دهنده منشأ می‌گیرند. چنین روش‌هایی برای تعیین بلوغ لنفوسیت‌ها و سایر سلول‌های خونی سودمند هستند.

تمام لنفوسیت‌ها در طی عبور از مراحل پیچیده بلوغ،



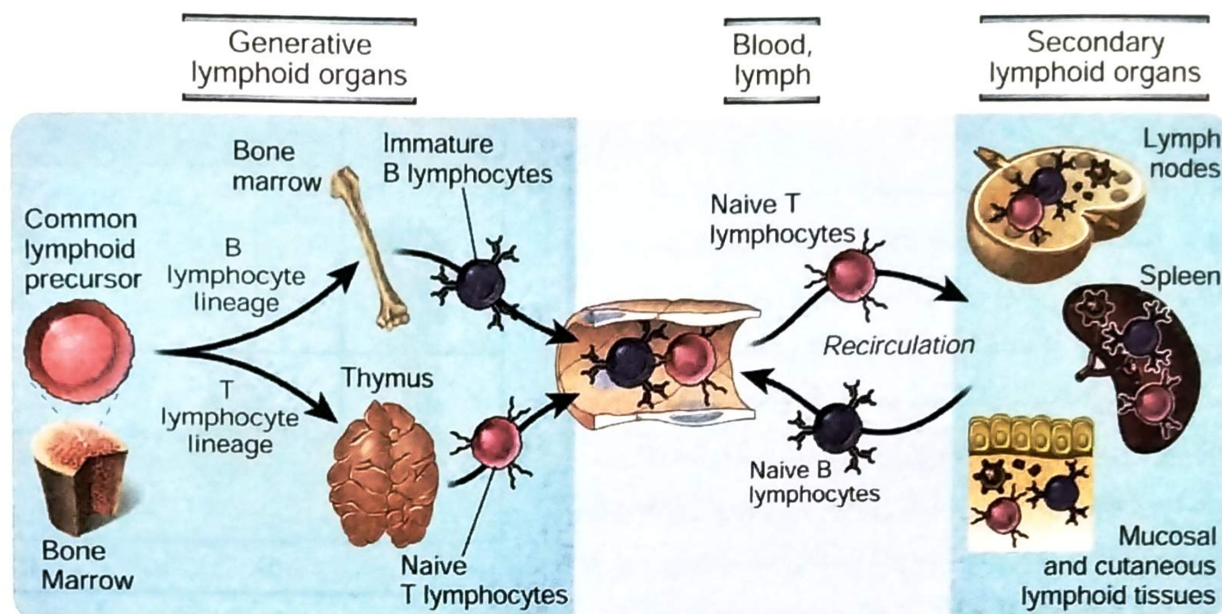
شکل ۷-۲. زیر رده‌های سلول T. نمودار فلوسایتومتری مربوط به لنفوسیت‌های خون انسان که با معرف‌های تشخیص دهندهٔ بیان سطح سلولی CD4 یا CD8 رنگ‌آمیزی شده‌اند، نشان داده شده است. هر نقطه نمایانگر یک سلول منفرد است، و موقعیت هر نقطه درون پلات بیان سلولی CD4 و CD8 را مشخص می‌کند (فلوسایتومتری در Appendix III توضیح داده شده است). اغلب سلول‌های T در خون و اندام‌های لنفاوی یا CD4 و یا CD8 را بیان می‌کنند ولی هر دو را با هم بیان نمی‌کنند، و در افراد سالم نسبت سلول‌های $CD4^+$ T به $CD8^+$ تقریباً ۲ به ۱ می‌باشد.

پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را بارز کرده و خصوصیات ظاهری و عملکردی سلول‌های بالغ را به دست می‌آورند (شکل ۸-۲). جایگاه‌های آناتومیکی که مراحل اصلی تکامل لنفوسیت‌ها در آنها رخ می‌دهد اعضای لنفاوی زایا (یا اولیه یا مرکزی) نامیده می‌شوند. این جایگاه‌ها شامل مغز استخوان، محلی که پیش‌سازهای همه لنفوسیت‌ها در آن به وجود می‌آیند و سلول‌های B در آنجا بالغ می‌شوند و همچنین تیموس، محل بلوغ سلول‌های T، می‌باشند. روند بلوغ لنفوسیت‌های B و T را با جزئیات بیشتر در فصل ۸ مورد بحث قرار خواهیم داد.

جمعیت‌های لنفوسیت‌ها که از جنبه سابقه برخورد با آنتی‌ژن مشخص می‌شوند

لنفوسیت‌های بکری که در مغز استخوان یا تیموس بالغ شده‌اند به اندام‌های لنفاوی ثانویه (محیطی) مهاجرت می‌کنند و در آنجا توسط آنتی‌ژن‌ها فعال می‌شوند تا تکثیر شوند و به سلول‌های مجری یا خاطره تمایز یابند (شکل ۹-۲ و جدول ۵-۲). سلول‌های T بالغی که از تیموس خارج می‌شوند، **لنفوسیت‌های T بکر (naive)** نامیده می‌شوند. سلول‌های B، اغلب دوره تکاملشان را در مغز استخوان می‌گذرانند، اما مراحل نهایی که منجر به تولید **لنفوسیت‌های B بکر** بالغ می‌شوند، در طحال رخ می‌دهند. لنفوسیت‌های بکر از نظر عملکردی غیرفعال هستند، اما پس از فعال‌شدن توسط آنتی‌ژن، تکثیر می‌شوند و دچار تغییرات قابل توجهی در شکل ظاهری و فعالیت‌های عملکردی می‌گردند. فعال شدن لنفوسیت‌های بکر به دنبال مجموعه‌ای از حوادث پشت سر هم می‌باشد که با ساخت پروتئین‌های جدید مثل پذیرنده‌های سایتوکاینی و سایتوکاین‌ها آغاز می‌شود که این مراحل برای بسیاری تغییرات بعدی ضروری هستند. سلول‌ها سپس تکثیر می‌یابند و در نتیجه اندازه کلون‌های مختص آنتی‌ژن افزایش می‌یابد و این فرآیند به نام **گسترش کلونی** (clonal expansion) نامیده می‌شود. در برخی عفونت‌ها، تعداد سلول‌های T اختصاصی میکروب احتمال دارد تا بیش از ۵۰،۰۰۰ برابر در طول یک هفته افزایش یابد و تعداد سلول‌های B اختصاصی نیز ممکن است تا ۵۰۰۰ برابر افزایش یابد. این گسترش کلونی سریع لنفوسیت‌های اختصاصی میکروب، برای همگام‌ماندن با توانایی میکروب‌ها در همانندسازی سریع لازم است. همزمان با تکثیر، لنفوسیت‌های تحریک‌شده با آنتی‌ژن شروع به تمایز یافتن به **سلول‌های مجری** (effector cells) می‌کنند که عملکرد آنها حذف آنتی‌ژن است. بسیاری از سلول‌های مجری به درون محل‌های بافتی عفونت مهاجرت می‌کنند، و برخی از آنها در اندام‌های لنفاوی ثانویه می‌مانند. سایر دودمان لنفوسیت‌های T و B تحریک شده با آنتی‌ژن، به **سلول‌های خاطره** (memory cells) با عمر طولانی تمایز می‌یابند و نقش آنها ایجاد پاسخ‌های (ثانویه) سریع و افزایش‌یافته در برخوردهای بعدی با آنتی‌ژن است. لنفوسیت‌های بکر، مجری و خاطره با معیارهای ظاهری و عملکردی فراوانی مشخص می‌شوند (جدول ۵-۲).

جزئیات فعال‌شدن و تمایز لنفوسیت‌ها، به همراه اعمال هر یک از جمعیت‌ها، در فصل‌های بعدی این کتاب مورد بررسی قرار می‌گیرند. در اینجا ما خصوصیات ظاهری هر



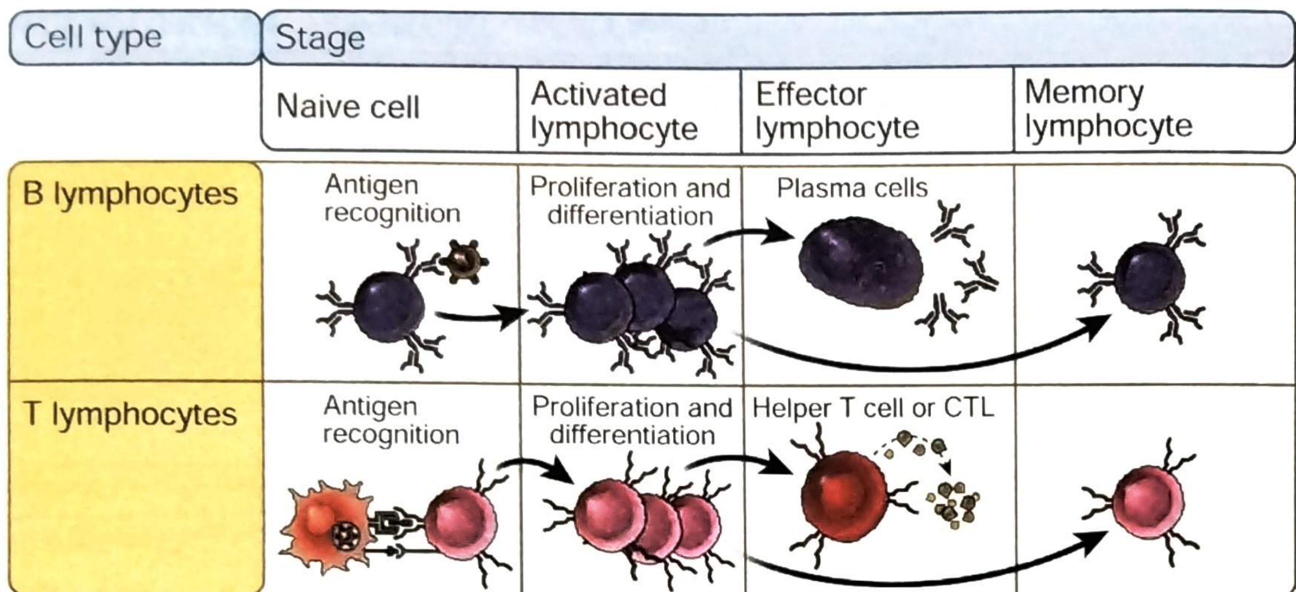
شکل ۸-۲. بلوغ لنفوسیت‌ها. لنفوسیت‌ها از سلول‌های بنیادی مغز استخوان تکامل پیدا می‌کنند، در اندام‌های لنفاوی زایا (مغز استخوان برای سلول‌های B و تیموس برای سلول‌های T) بالغ می‌شوند و سپس از خون به اندام‌های لنفاوی ثانویه (گره‌های لنفی، طحال، بافت‌های لنفاوی مخاطی) گردش می‌نمایند. سلول‌های T کاملاً بالغ تیموس را ترک می‌کنند اما سلول‌های B نابالغ مغز استخوان را ترک می‌نمایند و روند بلوغ خود را در اندام‌های لنفاوی ثانویه تکمیل می‌کنند. لنفوسیت‌های بکر ممکن است به آنتی‌ژن‌های بیگانه در این بافت‌های لنفاوی ثانویه پاسخ بدهند یا توسط عروق لنفاتیک درناژکننده به خون برگردند و مجدداً از طریق سایر اندام‌های لنفاوی ثانویه گردش نمایند.

جمعیت را به اختصار بیان خواهیم کرد.

لنفوسیت‌های بکر (Naive lymphocytes)

لنفوسیت‌های بکر سلول‌های T یا B بالغ هستند که هیچگاه با آنتی‌ژن بیگانه مواجه نشده‌اند (علت بکر نامیدن به این دلیل است که این سلول‌ها از نظر ایمونولوژی بی‌تجربه هستند). لنفوسیت‌های بکر در گردش خون و اعضای لنفاوی ثانویه یافت می‌شوند. لنفوسیت‌های بکر و خاطره، هر دو لنفوسیت‌های در حال استراحت نامیده می‌شوند، زیرا به صورت فعال تقسیم نمی‌شوند یا اعمال اجرایی انجام نمی‌دهند و قبل از تحریک آنتی‌ژنی در مرحلهٔ استراحت یا مرحلهٔ G0 سیکل سلولی قرار دارند. لنفوسیت‌های بکر (و خاطره) T و B نمی‌توانند به سادگی از روی شکل ظاهری افتراق داده شوند و هر دو زمانی که در اسمیر خون مشاهده می‌شوند، لنفوسیت‌های کوچک نامیده می‌شوند. یک لنفوسیت کوچک، ۸-۱۰μm قطر دارد و یک هسته بزرگ با هتروکروماتین متراکم و یک سیتوپلاسم باریک دارد که حاوی تعداد کمی میتوکندری، ریبوزوم و لیزوزوم است اما اندامک‌های تخصصی قابل مشاهده ندارند (شکل ۱۰-۲). لنفوسیت‌های بکر (و خاطره) برای تأمین نیازهای انرژی پایه خود، غالباً به فسفریلاسیون اکسیداتیو و اکسیداسیون اسیدهای چرب وابسته هستند.

لنفوسیت‌های بکر معمولاً برای ۱ تا ۳ ماه زنده می‌مانند. بقای آنها نیازمند سیگنال‌هایی می‌باشد که توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و سایتوکاین‌ها تولید می‌شوند. برای حفظ ذخیره لنفوسیت‌های بکر در اندام‌های لنفاوی ثانویه، نیاز به بروز پذیرنده آنتی‌ژنی می‌باشد، این موضوع در مطالعات انجام شده روی موش که در آن ژن‌های کدکنندهٔ پذیرنده آنتی‌ژنی سلول‌های B یا T بعد از بلوغ لنفوسیت‌ها حذف شده بودند، ثابت گردید. در این مطالعات لنفوسیت‌های بکر بالغی که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی خود را از دست داده بودند، در عرض ۲ یا ۳ هفته از بین می‌رفتند. نشان داده شده است که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های B بکر، سیگنال‌های بقاء را حتی در غیاب آنتی‌ژن تولید می‌کنند و لنفوسیت‌های T بکر آنتی‌ژن‌های خودی متعددی را به صورت ضعیف شناسایی می‌کنند، به طوری که سیگنال‌های بقای کافی



شکل ۹-۲. مراحل موجود در زندگی لنفوسیت‌ها. لنفوسیت‌های بکر در اندام‌های لنفاوی ثانویه، در پاسخ به آنتی‌ژن تکثیر می‌شوند و به سلول‌های مجری که عملکرد آنها حذف آنتی‌ژن‌ها می‌باشد، تمایز می‌یابند. سلول‌های مجری ردهٔ لنفوسیت B، پلاسماسل‌های ترشح کننده آنتی‌بادی (که برخی از آنها عمر طولانی دارند) هستند. سلول‌های مجری ردهٔ لنفوسیت $CD4^+$ T، سلول‌های T یاریگر تولیدکنندهٔ سایتوکاین، و سلول‌های مجری ردهٔ CD8 (نشان داده نشده است)، لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک می‌باشند. بیشتر سلول‌های T مجری، اندام‌های لنفاوی ثانویه را ترک می‌کنند و به درون بافت‌های آلوده مهاجرت می‌کنند. برخی از سلول‌های T یاریگر در اندام‌های لنفاوی ثانویه باقی می‌مانند و در آنجا به سلول‌های B در ایجاد پاسخ‌های آنتی‌بادی کمک می‌کنند. سایر اخلاف لنفوسیت‌های تحریک شده با آنتی‌ژن، به سلول‌های خاطره با طول عمر طولانی تمایز می‌یابند، که در اندام‌های لنفاوی ثانویه و بافت‌های غیرلنفاوی ساکن می‌شوند. ویژگی‌های لنفوسیت‌های بکر، مجری و خاطره‌ای را در جدول ۵-۲ ببینید.

القاء شود بدون آن که سیگنال‌های قوی‌تر که برای شروع تکثیر و تمایز به سلول‌های مجری لازم است، ایجاد گردند.

سایتوکاین‌ها نیز برای بقاء لنفوسیت‌های بکر ضروری هستند و سلول‌های T و B بکر پذیرنده‌هایی برای این سایتوکاین‌ها بارز می‌کنند. مهمترین سایتوکاین‌ها در بین آنها IL-7 می‌باشد که موجب بقا و پیش‌برد چرخه سلولی به میزان کم در لنفوسیت‌های T بکر می‌گردد؛ سایتوکاین مهم دیگر فاکتور فعال‌کننده سلول B (B cell-activating factor [BAFF]) سایتوکاینی متعلق به خانوادهٔ فاکتور نکروز دهندهٔ تومور (TNF) است که برای بقای سلول B بکر لازم است.

در حالت پایدار، یا هومئوستاز، تعداد لنفوسیت‌های بکر نسبتاً ثابت باقی می‌ماند، زیرا بین مرگ خودبه‌خودی این سلول‌ها و تولید سلول‌های جدید در اندام‌های لنفاوی زایا تعادل وجود دارد. از دست‌دادن لنفوسیت‌ها منجر به تکثیر جبرانی لنفوسیت‌های باقی مانده و افزایش برون‌ده اندام‌های اولیه می‌گردد. این پاسخ سیستم ایمنی برای دوباره برقرار کردن تعداد نرمال کل لنفوسیت‌ها، تکثیر هومئوستاتیک (homeostatic proliferation) نامیده می‌شود. چنانچه لنفوسیت‌های بکر به میزبان فاقد لنفوسیت (لنفوپنیک) منتقل شوند، لنفوسیت‌های منتقل شده شروع به تکثیر و افزایش در تعداد می‌نمایند تا زمانی که تعداد آنها حدوداً به اندازهٔ تعداد لنفوسیت‌ها در حیوانات طبیعی شود. به نظر می‌رسد تکثیر هومئوستاتیک به وسیلهٔ سیگنال‌های مشابه با سیگنال‌های لازم برای حفظ لنفوسیت‌های بکر، (برای مثال شناسایی ضعیف برخی از آنتی‌ژن‌های خودی توسط سلول‌های T یا سیگنالینگ خودبه‌خودی پذیرنده سلول B در سلول‌های B و سایتوکاین‌ها به ویژه IL7) ایجاد می‌شود. از این پدیده در پروتکل‌های سلول T درمانی برای مثال در درمان برخی از لوکمی‌ها، در بالین استفاده می‌شود. سلول‌های T انتقال یافته حداکثر تکثیر را در شرایطی که تعداد سلول‌های T میزبان کاهش یابد، روندی که تخلیه لنفوسیتی (lymphodepletion) نامیده می‌شود، پیدا می‌کنند (فصل ۱۸

جدول ۵-۲. ویژگی‌های لنفوسیتهای بکر، مجری و خاطره‌ای

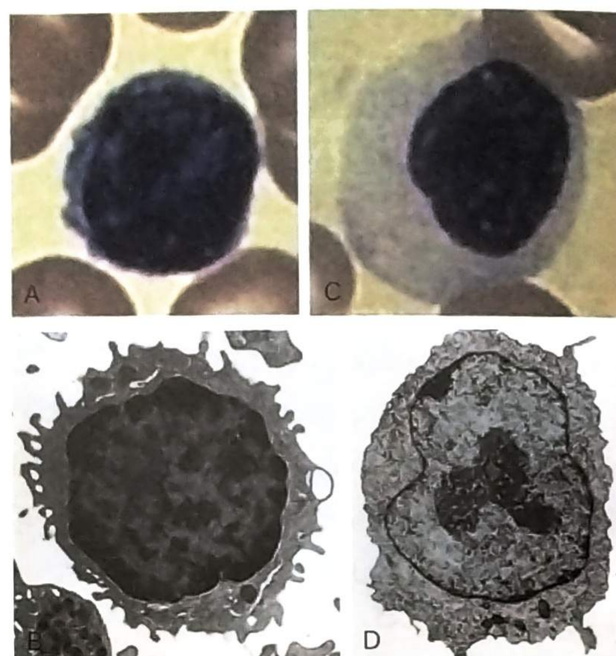
	بکر	فعال‌شده یا مجری	خاطره‌ای
لنفوسیت‌های T			
مهاجرت	ترجیحاً به اعضای لنفاوی ثانویه	ترجیحاً به بافت‌های ملتهب	ترجیحاً به بافت‌های ملتهب و بافت‌های مخاطی
فراوانی سلول‌های پاسخ‌دهنده به آنتی‌ژن خاص	خیلی کم	زیاد	کم
اعمال اجرایی	ندارد	ترشح سایتوکاین، فعالیت سایتوتوکسیک	ندارد
سیکل سلولی	ندارد	دارد	-/+
بروز پروتئین سطحی			
IL-2R (CD25)	کم	زیاد	کم
سلکتین ـ L (CD62L)	زیاد	کم	متغیر
IL-7R (CD127)	نسبتاً زیاد	کم	زیاد
مولکول‌های چسبان: اینتگرین‌ها، CD44	کم	زیاد	زیاد
پذیرنده کموکاینی: CCR7	زیاد	کم	متغیر
ایزوفرم اصلی CD45 (فقط در انسان)	CD45RA	CD45RO	CD45RO، متغیر
مورفولوژی	کوچک، سیتوپلاسم ناچیز	بزرگ، سیتوپلاسم زیاد	کوچک
لنفوسیت‌های B			
ایمونوگلبولین (Ig) تولید شده	IgM و IgD غشایی	اغلب IgG، IgA، IgE ترشحی	IgG، IgA، IgE غشایی
میل پیوندی (affinity) ایمونوگلبولین	نسبتاً کم	در طول پاسخ ایمنی افزایش می‌یابد	نسبتاً زیاد
عملکرد اجرایی	ندارد	ترشح آنتی‌بادی	ندارد
مورفولوژی	کوچک، سیتوپلاسم ناچیز	بزرگ، سیتوپلاسم زیاد، پلاسماسل	کوچک
بروز پروتئین سطحی			
پذیرنده کموکاینی: CXCR5	زیاد	کم	؟
CD27	کم	زیاد	زیاد

را ببینید).

لنفوسیت‌های مجری (Effector Lymphocytes)

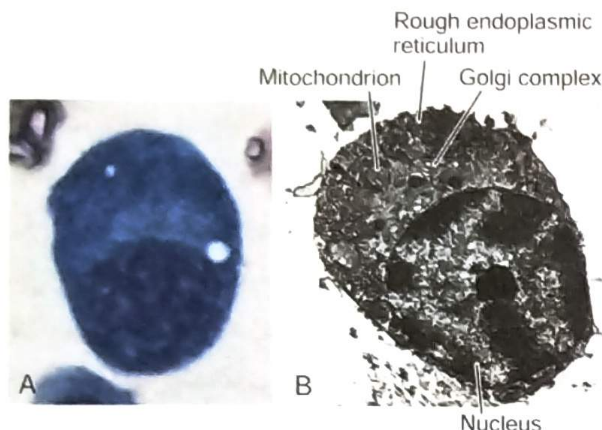
لنفوسیت‌های بکر در پاسخ به تحریک توسط آنتی‌ژن و دیگر سیگنال‌ها، قبل از تقسیم‌شدن وارد مرحلهٔ G1 از سیکل سلولی می‌شوند. لنفوسیت‌های فعال شده بزرگ‌تر هستند (۱۰ تا ۱۲μm قطر)، اندامک‌ها و سیتوپلاسم بیشتری دارند و مقدار RNA سیتوپلاسمی آنها افزایش یافته است و لنفوسیت‌های بزرگ یا لنفوبلاست نامیده می‌شوند (فصل ۱۰-۲ را ببینید). این تغییرات به انرژی و سوبسترای بیشتر برای فعالیت‌های بیوسنتزی نیاز دارند. لنفوسیت‌های تازه فعال شده برای تأمین انرژی از گلیکولیز هوازی و برای تولید متابولیت‌های حد واسطی که برای ساختن پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک جدید لازم می‌باشد، از چرخهٔ تری‌کربوکسیلیک اسید استفاده می‌کنند.

برخی از این لنفوسیت‌های فعال شده به لنفوسیت‌های



شکل ۱۰-۲. مورفولوژی لنفوسیت‌ها. A. میکروگراف نوری یک لنفوسیت در اسمیر خون محیطی؛ **B.** میکروگراف الکترونی یک لنفوسیت کوچک؛ **C.** میکروگراف نوری یک لنفوسیت بزرگ (لنفوبلاست)؛ **D.** میکروگراف الکترونی یک لنفوسیت بزرگ (لنفوبلاست).

مجری تمایز می‌یابند که توانایی تولید مولکول‌هایی را دارند که حذف‌کننده آنتی‌ژن‌های بیگانه می‌باشند؛ لنفوسیت‌های T مجری شامل سلول‌های T یاریگر ($CD4^+$) و CTLهای $CD8^+$ و لنفوسیت‌های B مجری ترشح کنندهٔ آنتی‌بادی، غالباً پلاسمابلاست و پلاسماسل، هستند. سلول‌های T یاریگر از طریق مولکول‌های سطحی مثل لیگاند CD40 (CD154)، که به CD40 سطح سلول‌های دیگر متصل می‌شود، و سایتوکاین‌های ترشحی که به پذیرنده‌های روی سلول‌ها متصل می‌شوند، لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها و DCها را فعال می‌کنند. CTL ها دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی حاوی پروتئین‌هایی هستند که زمانی که آزاد می‌شوند، سلول‌های آلوده به ویروس یا سلول‌های توموری را که توسط CTL ها شناسایی شده‌اند، از بین می‌برند. سلول‌های T مجری $CD4^+$ و $CD8^+$ معمولاً پروتئین‌های سطحی را بارز می‌کنند که نشانگر فعال‌شدن اخیر آنهاست و شامل CD25 (یک جزء از پذیرندهٔ مربوط به فاکتور رشد سلول T، IL-2) و الگوهای تغییر یافته مولکول‌هایی است که



شکل ۱۱-۲. مورفولوژی پلاسماسل‌ها. A. میکروگراف نوری یک پلاسماسل در بافت **B.** میکروگراف الکترونی یک پلاسماسل

باعث مهاجرت می‌شوند (سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها و پذیرنده‌های کموکاینی، در فصل ۳ اشاره می‌شود). اکثر لنفوسیت‌های T مجری تمایز یافته از اندام‌های لنفاوی ثانویه یعنی محل تولید خود، به درون جایگاه‌های بافتی عفونت مهاجرت می‌کنند و طول عمر کوتاهی دارند.

بسیاری از سلول‌های B ترشح‌کننده آنتی‌بادی در برش‌های بافتی رنگ‌آمیزی شده، از نظر مورفولوژی به عنوان **پلاسماسل** قابل شناسایی هستند. آنها هسته مشخص دارند- که در خارج از مرکز سلول قرار گرفته است، کروماتین درون آن در پیرامون غشای هسته توزیع شده و منظره‌ای شبیه چرخ گاری را ایجاد کرده است- سیتوپلاسم فراوان حاوی رتیکولوم اندوپلاسمیک خشن و متراکم دارند که محل ساخت آنتی‌بادی‌ها (و سایر پروتئین‌های غشایی و مترشحه) است و دارای دستگاه گلژی اطراف هسته‌ای مشخصی می‌باشند که مولکول‌های آنتی‌بادی در آنجا دچار تغییرات پس از ترجمه شده و به شکل نهایی خود در می‌آیند و برای ترشح بسته‌بندی می‌شوند (شکل ۱۱-۲). تخمین زده می‌شود که نیمی یا بیشتر RNAهای پیامبر در این سلول‌ها برای کدکردن پروتئین‌های آنتی‌بادی است و یک پلاسماسل منفرد می‌تواند هزاران مولکول آنتی‌بادی را در هر ثانیه ترشح کند. پلاسماسل‌ها در اندام‌های لنفاوی و مکان‌های عفونت تکامل می‌یابند و برخی از آنها به مغز استخوان یا بافت‌های مخاطی مهاجرت می‌کنند و ممکن است در آنجا برای مدت‌های طولانی پس از القای پاسخ ایمنی و حتی حذف

آنتی‌ژن زنده بمانند و آنتی‌بادی ترشح کنند. **پلاسمابلاست‌ها** سلول‌های ترشح کنندهٔ آنتی‌بادی با ویژگی‌های پلاسماسل‌ها هستند؛ اما با این تفاوت که آنها قادر به تکثیر هستند، در جریان خون یافت می‌شوند و از طریق بیان CD19 و بیان پایین مارکر معمول سلول B یعنی CD20 در مقایسه با سلول‌های B بکر و خاطره شناسایی می‌شوند. حدود یک هفته پس از یک عفونت، تعداد زیادی از پلاسمابلاست‌ها در گردش خون قابل شناسایی هستند، که آنتی‌بادی‌های IgM، IgG یا IgA ترشح می‌کنند. این پلاسمابلاست‌ها از سلول‌های B بکر و خاطره‌ای که اخیراً در اندام‌های لنفاوی ثانویه فعال شده‌اند، منشأ گرفته‌اند. برخی از این پلاسمابلاست‌های در گردش احتمالاً در حال انتقال از اندام‌های لنفاوی ثانویه به مغز استخوان و بافت‌های مخاطی می‌باشند، که در این مکان‌ها به عنوان پلاسماسل‌های با عمر طولانی باقی می‌مانند.

لنفوسیت‌های خاطره‌ای (Memory Lymphocytes)

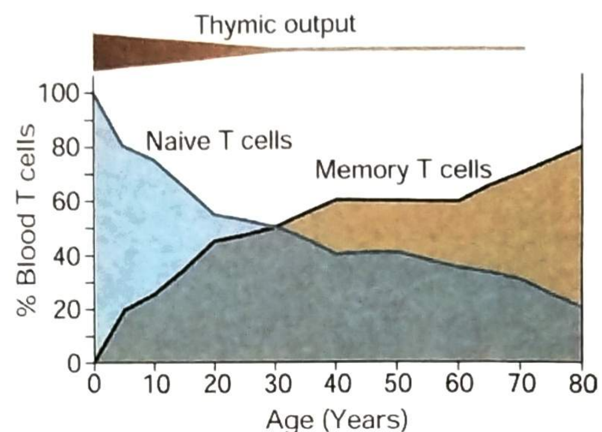
سلول‌های خاطره‌ای در طی عفونت‌ها تولید می‌شوند اما ممکن است بدون نیاز به تحریک، در حالت خاموش از لحاظ عملکردی یا با چرخهٔ آهسته برای ماه‌ها یا سال‌ها پس از حذف میکروب زنده بمانند. برخی از سلول‌های خاطره همانند سلول‌های T بکر، بین خون و بافت‌های لنفاوی گردش می‌کنند و بقیهٔ آنها بدون واردشدن به جریان خون به مدت طولانی، درون بافت‌های غیرلنفاوی می‌مانند. لنفوسیت‌های خاطره با بروز پروتئین‌های سطحی می‌توانند از لنفوسیت‌های مجری اخیراً فعال شده و بکر متمایز شوند؛ اگرچه هنوز هم روشن نیست که کدام یک از این پروتئین‌های سطحی مارکرهای قطعی جمعیت سلول‌های خاطره است (جدول ۵-۲ را ببینید). سلول‌های T خاطره‌ای، همانند سلول‌های T بکر اما نه سلول‌های T مجری، میزان زیادی از پذیرنده‌های IL-7 را بارز می‌کنند. سلول‌های T خاطره‌ای همچنین مولکول‌هایی را بارز می‌کنند که مهاجرت آنها را به درون و خارج از اندام‌های لنفاوی یا جایگاه‌های بافتی عفونت، تنظیم می‌کنند و این بسته به زیررده متفاوت است. (فصل ۳ را ببینید). در انسان بسیاری از سلول‌های T بکر یک ایزوفرم ۲۰۰ کیلودالتونی از یک مولکول سطحی سلول به نام CD45 را بر سطح خود دارند که دارای قطعه‌ای است که به وسیلهٔ اگزونی به نام اگزون A کد می‌شود، و به همین جهت CD45RA (restricted A) نامیده می‌شود. برعکس، بیشتر سلول‌های T فعال‌شده و خاطره‌ای، ایزوفورم ۱۸۰ کیلودالتونی از CD45 را که در آن اگزون A در اثر برش و وصل مجدد RNA حذف شده است (spliced out)، بر سطح خود دارند؛ این ایزوفورم به نام CD45RO نامیده می‌شود. در هر حال، این روش تشخیص سلول‌های T بکر از خاطره، حالت مطلق ندارد و تبدیل جمعیت‌های $CD45RA^+$ و $CD45RO^+$ به همدیگر ثابت شده است.

به دلیل این که افراد به طور مداوم با آنتی‌ژن‌های بیگانه مثل میکروب‌های محیطی مواجه می‌شوند، فراوانی سلول‌های خاطره‌ای با سن افزایش می‌یابد. سلول‌های T خاطره در یک نوزاد کمتر از ۵٪ و در یک فرد بالغ ۵۰٪ یا بیشتر از سلول‌های T خون محیطی را تشکیل می‌دهند (شکل ۱۲-۲). با افزایش سن افراد، تجمع تدریجی سلول‌های خاطره‌ای، کاهش برون‌ده سلول‌های T بکر جدید را که به علت تحلیل تیموس پس از بلوغ رخ می‌دهد (بعداً شرح داده خواهد شد)، جبران می‌کند.

لنفوسیت‌های B خاطره‌ای احتمالا کلاس‌های خاص (ایزوتایپ‌های) ایمونوگلبولین‌های غشایی مثل IgG، IgE یا IgA را در نتیجهٔ ایزوتایپ سوئیچینگ بارز می‌کنند، در حالی که سلول‌های B بکر تنها IgM و IgD را بارز می‌کنند (فصل ۵ و ۱۲ را ببینید). در انسان، بروز CD27 یک مارکر برای سلول‌های B خاطره‌ای است.

سلولهای خاطره‌ای از بسیاری جهات ناهمگون هستند و شامل زیرردههایی هستند که با یکدیگر به خصوص از لحاظ مکان استقرار و خصوصیات مهاجرتی متفاوت می‌باشند. سلول‌های خاطره‌ای T و B به ترتیب در فصل ۹ و ۱۲ بیشتر بحث خواهند شد.

ویژگی‌های متمایزکننده لنفوسیت‌های بکر، مجری و خاطره‌ای بیانگر برنامه‌های متنوع بیان ژنی است که به وسیلهٔ فاکتورهای نسخه‌برداری و تغییرات پایدار اپی‌ژنتیک از جمله استیلاسیون و متیلاسیون هیستون و تغییرشکل کروماتینی تنظیم می‌گردد. برای نمونه، یک فاکتور نسخه‌برداری با نام فاکتور شبیه کروپل (Kruppel-like factor 2, KLF-2) جهت حفظ فنوتیپ سلول T بکر ضروری است. فنوتیپ انواع متفاوت سلول‌های $CD4^+$ T مجری،



شکل ۱۲-۲. تغییر نسبت سلول‌های T بکر و خاطره با سن. نسبت سلول‌های T بکر و خاطره براساس اطلاعات به دست آمده از افراد سالم مختلف نشان داده شده است. برآورد خروجی تیموسی (Thymic output) به صورت تقریبی است.

تحت عناوین سلول‌های Th1، Th2 و Th17 به ترتیب وابسته به فاکتورهای نسخه‌برداری T-BET، GATA-3 و RORγT و همچنین تغییرات اپی‌ژنتیک در جایگاه ژن سایتوکاین‌ها می‌باشد (فصل ۱۰ را نگاه کنید). فاکتورهای نسخه‌برداری دیگری به منظور حفظ فنوتیپ سلول‌های T و B خاطره‌ای مورد نیاز است. درک ما از شاخص‌های مولکولی فنوتیپ لنفوسیت‌ها، هنوز ناکامل و در حال توسعه می‌باشد.

سلول‌های کشندهٔ طبیعی و سلول‌های لنفوئیدی ذاتی ترشح کنندهٔ سایتوکاین (Cytokine-secreting Innate lymphoid cells)

سیستم ایمنی ذاتی شامل چندین زیرگروه از سلول‌های مشتق شده از مغز استخوان و مرتبط از نظر تکاملی، با مورفولوژی لنفوئیدی و عملکرد اجرایی مشابه با سلول‌های T هستند، با این تفاوت که فاقد پذیرنده آنتی‌ژنی سلول‌های T می‌باشند. عملکرد اصلی این سلول‌ها، فراهم آوردن دفاع اولیه بر علیه پاتوژن‌های عفونی، شناسایی سلول‌های آسیب دیده و تحت استرس در میزبان و کمک به حذف این سلول‌ها، و اثرگذاری بر روی ماهیت پاسخ ایمنی آداپتیو متعاقب آن می‌باشد. سلول‌های ***کشندهٔ طبیعی*** (NK) فعالیت سایتوتوکسیک مشابه CTLهای $CD8^+$ دارند. آنها در خون گردش می‌کنند و در بافت‌های لنفاوی مختلف حضور دارند. ***سلول‌های لنفوئیدی ذاتی*** (ILC) سایتوکاین‌های مشابه با سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ ترشح می‌کنند. این **ILCها** براساس سایتوکاین‌هایی که ترشح می‌کنند، به سه زیرگروه اصلی طبقه‌بندی می‌شوند، مشابه با سه زیرگروه سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ که براساس سایتوکاین‌هایشان مشخص می‌شوند (در فصل ۱۰ شرح داده شده‌اند). ILCها به ندرت در خون هستند و غالباً در بافت‌ها به خصوص در بافت‌های مخاطی نظیر ریه و روده‌ها حضور دارند. پیشتاز لنفوئیدی مشترک در مغز استخوان که لنفوسیت‌های B و T را ایجاد می‌کند، یک پیش‌ساز مشترک برای هر دو سلول‌های NK و ILCهای ترشح کنندهٔ سایتوکاین نیز ایجاد می‌کند، و هر دو سلول‌های NK و ILCها در بیان چندین مارکر اختصاصی رده و فاکتورهای نسخه‌برداری مشترک هستند. سلول‌های القاگر بافت لنفوئیدی، یک نوع از ILCهایی هستند که سایتوکاین‌های لنفوتوکسین و TNF را تولید کرده، و برای تشکیل بافت‌های لنفوئیدی ثانویه سازمان یافته ضروری هستند. این موضوع بعداً در این فصل شرح داده می‌شود. سلول‌های NK و ILCها با جزئیات بیشتر در فصل ۴ شرح داده شده‌اند.

آناتومی و اعمال بافت‌های لنفاوی

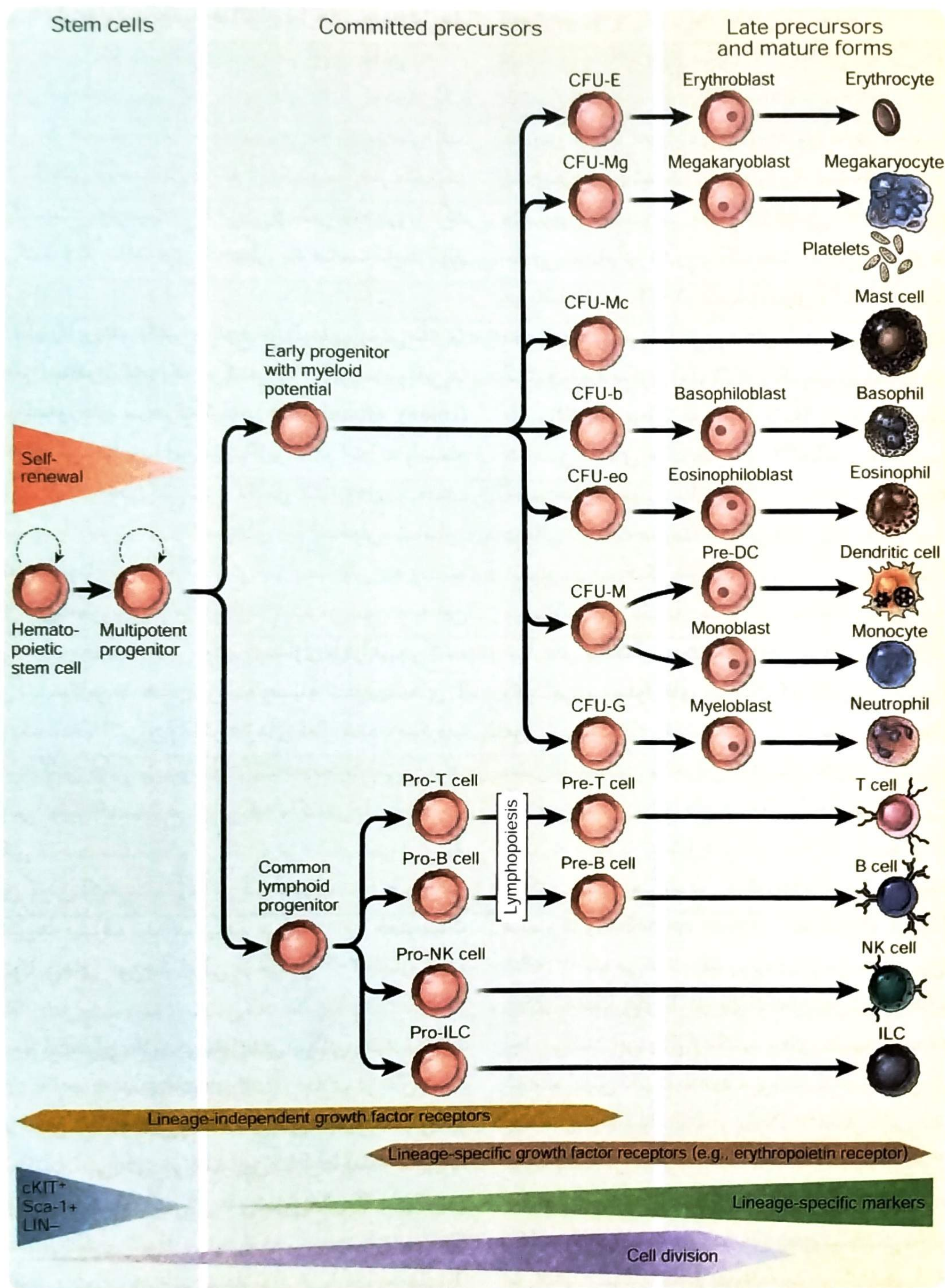
اعضای لنفاوی اولیه (primary lymphoid organs) که اعضای لنفاوی زایا یا مرکزی نیز نامیده می‌شوند، شامل مغز استخوان و تیموس می‌باشند و جایگاه‌هایی هستند که لنفوسیت‌ها برای نخستین بار پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را در آنجا بارز می‌کنند و از نظر فنوتیپی و عملکردی بالغ می‌شوند؛ (به شکل ۸-۲ نگاه کنید). لنفوسیت‌های B قسمتی از بلوغشان در مغز استخوان انجام می‌شود، وارد گردش خون می‌شوند، به طحال مهاجرت می‌کنند که در آنجا بلوغشان را کامل می‌کنند و سپس در اعضای لنفاوی ثانویه ساکن می‌شوند. لنفوسیت‌های T در تیموس بالغ می‌شوند و سپس وارد گردش خون می‌شوند و به اعضای لنفاوی ثانویه مهاجرت می‌کنند. دو عملکرد مشترک و مهم اعضای زایا عبارتند از: فراهم‌سازی فاکتورهای رشد و سیگنال‌های مولکولی دیگر مورد نیاز برای بلوغ لنفوسیت‌ها و عرضه آنتی‌ژن‌های خودی برای گزینش لنفوسیت‌های در حال بلوغ (فصل ۸ را ببینید).

اعضای لنفاوی ثانویه (یا محیطی) که شامل گره‌های لنفی، طحال و اجزای سیستم ایمنی مخاطی می‌باشند، جایگاه آغاز و تکامل پاسخ‌های لنفوسیتی به آنتی‌ژن‌های بیگانه می‌باشند (شکل ۸-۲ را ببینید). این اعضاء از لحاظ آناتومیکی به گونه‌ای سازمان یافته‌اند که برهمکنش‌های سلولی ضروری برای آغاز پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به نحو مطلوبی صورت گیرند. لنفوسیت‌ها و APCها در نواحی ویژه‌ای مستقر شده و متراکم می‌شوند که آنتی‌ژن‌های بیگانه نیز به همان‌جا منتقل شده و متمرکز می‌شوند. این (سازمان‌یابی آناتومیکی) تضمین می‌کند که آنتی‌ژن‌ها و لنفوسیت‌های بکر اختصاصی آنتی‌ژن گردهم آیند تا بتوانند پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را آغاز نمایند. آناتومی اعضای لنفاوی همچنین سلول‌های T و سلول‌های B را قادر می‌سازد تا بعد از این که آنها توسط آنتی‌ژن‌ها فعال شدند، با یکدیگر میان‌کنش داشته باشند. همان‌طور که در فصل ۳ بحث خواهد شد، بسیاری از لنفوسیت‌ها به طور دائم در حال گردش مجدد هستند و بین گردش خون، اعضای لنفاوی ثانویه و بافت‌ها مبادله می‌شوند.

مغز استخوان

مغز استخوان، محل تولید سلول‌های خونی در گردش نظیر گلبول‌های قرمز خون، گرانولوسیت‌ها و مونوسیت‌ها و نیز محل بلوغ سلول B می‌باشد. در طول تکامل جنینی، تولید سلول‌های خونی یا **خونسازی** (hematopoiesis) (شکل ۱۳-۲) در مراحل اولیه در جزایر خونی کیسه زرده (yolk sac) و مزانشیم پارا ـ آئورتیک (para-aortic) و در مراحل بعدی بین ماه‌های سوم و چهارم بارداری در کبد و نهایتاً در مغز استخوان انجام می‌گیرد. در زمان تولد، خون‌سازی در استخوان‌های سراسر اسکلت اما سپس به طور فزاینده‌ای به مغز استخوان‌های پهن محدود می‌گردد؛ به طوری که در دوره بلوغ، خونسازی بیشتر در استخوان‌های جناغ سینه، مهره‌ها، لگن خاصره و دنده‌ها انجام می‌گیرد. مغز قرمز که در این استخوان‌ها وجود دارد دارای یک چارچوب شبکه‌ای اسفنج‌مانند می‌باشد که در بین تیغه‌های بلند استخوانی قرار گرفته است. فضاهای موجود در این چارچوب حاوی شبکه‌ای از سینوزوئیدهای پرشده از خون می‌باشد که به وسیلهٔ سلول‌های اندوتلیال متصل شده به غشاء پایه ناپیوسته پوشیده شده است. در فضای خارج سینوزوئیدها دسته‌هایی از پیش‌سازهای سلول‌های خونی، که در مراحل مختلف تکامل می‌باشند و همچنین سلول‌های چربی حضور دارند. پیش‌سازهای سلول‌های خونی بلوغ می‌یابند و سپس از طریق غشاء پایه سینوزوئیدی و عبور از بین سلول‌های اندوتلیال مهاجرت می‌کنند تا وارد گردش عروقی شوند. هنگامی که مغز استخوان آسیب ببیند یا هنگامی که نیاز فوق‌العاده به تولید سلول‌های خونی جدید باشد، کبد و طحال به عنوان محل‌های خونسازی خارج از مغز استخوان (extramedullary) به کار گرفته می‌شوند.

گلبول‌های قرمز خون، گرانولوسیت‌ها، مونوسیت‌ها، DCها، ماست‌سل‌ها، پلاکت‌ها، لنفوسیت‌های B و T و ILCها همگی از یک سلول بنیادی مشترک خون‌ساز (HSC) در مغز استخوان منشأ می‌گیرند (شکل ۱۳-۲ را ببینید). HSCها، سلول‌هایی چند استعدادی (multipotent) می‌باشند، به این مفهوم که یک سلول HSC قادر است همهٔ انواع سلول‌های خونی بالغ را تولید نماید. همچنین سلول‌های HSC دارای خاصیت خود تجدیدشوندگی (self-renewing) هستند زیرا هر زمان که آنها تقسیم می‌شوند حداقل یک سلول دختری، خصوصیات یک سلول بنیادی را حفظ می‌کند، و دیگری می‌تواند در یک ردهٔ خاص تمایز یابد (تقسیم نامتقارن، asymmetric division). سلول‌های HSC با واسطهٔ حضور مارکرهای سطحی مثل پروتئین CD34 و C-KIT و غیاب مارکرهای اختصاصی رده که در سلول‌های بالغ بیان می‌شوند، شناسایی می‌گردند. سلول‌های HSC در تورفتگی‌های (niches) آناتومیک تخصص یافته‌ای (قابل مشاهده با میکروسکوپ) در مغز استخوان نگه‌داری می‌شوند. در این مناطق سلول‌های استرومائی غیرخون‌ساز سیگنال‌های وابسته به تماس و فاکتورهای رشد مورد نیاز برای گردش مداوم HSCها را فراهم می‌کنند. پیش‌تاز مشترک میلوئیدی- لنفوئیدی (myeloid-lymphoid progenitor)، منشأ برخی سلول‌های میلوئیدی و پیش‌سازهای متعهد رده‌های سلول T، سلول B و NK/ILC می‌باشد. پیش‌تازهای مشترک میلوئید ـ مگاکاریوسیت ـ اریتروئید، به پیش‌سازهای متعهد اریتروئیدی، مگاکاریوسیتی، گرانولوسیتی ومونوسیتی تبدیل می‌شوند که هر کدام به ترتیب گلبول‌های قرمز بالغ خون، پلاکت‌ها،



شکل ۱۳-۲. خون‌سازی. تکامل رده‌های اصلی سلول‌های خونی در این درخت خون‌سازی به تصویر در آمده است. سایتوکاین‌های اصلی پیش‌برندهٔ بلوغ رده‌های متفاوت در جدول ۷-۲ توضیح داده شده است. تکامل لنفوسیت‌ها، بعداً در این فصل و در فصل ۸ شرح داده می‌شود.

CFU, colony forming unit; CFU-MC, CFU mast cell; CFU-b, CFU B cell; CFU-eo, CFU eosinophil; CFU-G, CFU granulocytes; CFU-M, CFU macrophages; DC, dendritic cell; ILCs, innate lymphoid cells; NK, natural killer.

خون، پلاکت‌ها، گرانولوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها) و مونوسیت‌ها را به وجود می‌آورند. همان‌طور که پیش‌تر شرح داده شد، اکثر سلول‌های دندریتیک از یک پیش‌ساز مشترک با مونوسیت‌ها به وجود می‌آیند. پیش‌تازهای ماست‌سل نابالغ از یک پیش‌ساز مشترک گرانولوسیت-مونوسیت منشأ می‌گیرند، مغز استخوان را ترک می‌کنند، و در بافت‌های محیطی به ماست‌سل‌ها بالغ می‌شوند.

سایتوکاین‌ها، تکثیر و بلوغ سلول‌های پیش‌ساز را در مغز استخوان تحریک می‌کنند. بیشتر این سایتوکاین‌ها را **فاکتورهای محرک کلونی (colony stimulating factor)** می‌نامند زیرا این سایتوکاین‌ها در ابتدا به واسطه توانایی آنها در تحریک رشد و تکامل کلونی‌های مختلف لکوسیتی یا اریتروئیدی از سلول‌های مغز استخوان، شناسائی شدند. سایتوکاین‌های خونساز در مغز استخوان به وسیلهٔ سلول‌های استرومایی و ماکروفاژها تولید می‌شوند و به این ترتیب یک محیط موضعی برای خونسازی را فراهم می‌کنند. این سایتوکاین‌ها، همچنین به وسیلهٔ لنفوسیت‌های T تحریک شده با آنتی‌ژن و ماکروفاژهای فعال شده با میکروب یا سایتوکاین تولید می‌شوند و در نتیجه مکانیسمی را برای افزایش تولید لکوسیت در زمانی که واکنش‌های ایمنی و التهابی لازم هستند فراهم می‌کنند و نیز مکانیسمی برای باز تأمین کردن لکوسیت‌ها زمانی که لکوسیت‌ها طی این واکنش‌ها، مصرف شده‌اند، فراهم می‌کنند. نام و خصوصیات سایتوکاین‌های خون‌ساز اصلی در جدول ۶-۲ اشاره شده است.

مغز استخوان علاوه بر سلول‌های بنیادی خود تجدید شونده (self-renewing stem cells) و اخلاف در حال تمایز آنها، حاوی تعداد زیادی پلاسماسل‌های با طول عمر زیاد و ترشح‌کننده آنتی‌بادی می‌باشد. این سلول‌ها بعد از تحریک سلول‌های B توسط آنتی‌ژن‌ها و سلول‌های T یاریگر، در بافت‌های لنفاوی ثانویه تولید شده‌اند و سپس به مغز استخوان مهاجرت کرده‌اند. به علاوه، برخی لنفوسیت‌های T خاطره با عمر طولانی نیز به مغز استخوان مهاجرت می‌کنند و ممکن است در آنجا ساکن شوند.

تیموس

تیموس، جایگاه بلوغ سلول T می‌باشد. تیموس عضوی متشکل از دو لوب قرار گرفته در مدیاستینوم قدامی می‌باشد که پس از بلوغ تحلیل می‌رود به طوری که در بالغین قابل تشخیص نمی‌باشد. هر لوب به وسیلهٔ تیغه‌های فیبری به چند لوبول تقسیم می‌شود و هر لوبول دارای یک بخش خارجی به نام کورتکس و یک بخش درونی به نام مدولا می‌باشد (شکل ۱۴-۲). ناحیهٔ قشری (کورتکس) شامل مجموعه متراکمی از لنفوسیت‌های T مشتق از مغز استخوان است و ناحیهٔ مرکزی (مدولا) که رنگ‌پذیری کمتری دارد، به طور پراکنده توسط لنفوسیت‌ها اشغال شده است. مدولا همچنین محتوی ماکروفاژها و DCها می‌باشد. در تمام قسمت‌های تیموس، سلول‌های اپی‌تلیال، که سیتوپلاسم فراوانی دارند، به صورت پراکنده وجود دارند. بخش اپی‌تلیال تیموس، از فرورفتگی‌های (invagination) اکتودرم در گردن و سینه در حال تکامل جنین که ساختمان‌هایی به نام شیارهای برانکیال (branchial pouches) را می‌سازند، به وجود می‌آید. **سلول‌های اپی‌تلیال کورتکس** تیموس IL-7 مورد نیاز در ابتدای تکامل سلول T را تولید می‌نمایند، این سلول‌ها همچنین در جریان بلوغ سلول‌های T، آنتی‌ژن‌های خودی را به این سلول‌های در حال تکامل عرضه می‌کنند. یک ردهٔ متفاوت از سلول‌های اپی‌تلیال که فقط در ناحیهٔ مرکزی یافت می‌شوند و **سلول‌های اپی‌تلیال تیموس مرکزی** (Medulary thymic epithelial cells) (MTECs) نامیده می‌شوند، نقش ویژه‌ای در عرضه آنتی‌ژن‌های خودی به سلول‌های T در حال تکامل و در نتیجه حذف آنها ایفاء می‌کنند. این یکی از مکانیسم‌های تضمین‌کننده تحمل سیستم ایمنی نسبت به خود می‌باشد که در فصل ۱۵ با جزئیات بحث خواهد شد. در مدولا، ساختمان‌هایی به نام اجسام هاسال (Hassal corpuscles) وجود دارند که از حلقه‌های به هم‌فشرده سلول‌های اپی‌تلیال تشکیل شده‌اند و شاید بقایای سلول‌های در حال تخریب باشند. محتویات اپی‌تلیالی تیموس مملو از عروق خونی و رگ‌های لنفاوی وابران می‌باشد که به گره‌های لنفی مدیاستینال درناژ می‌گردند.

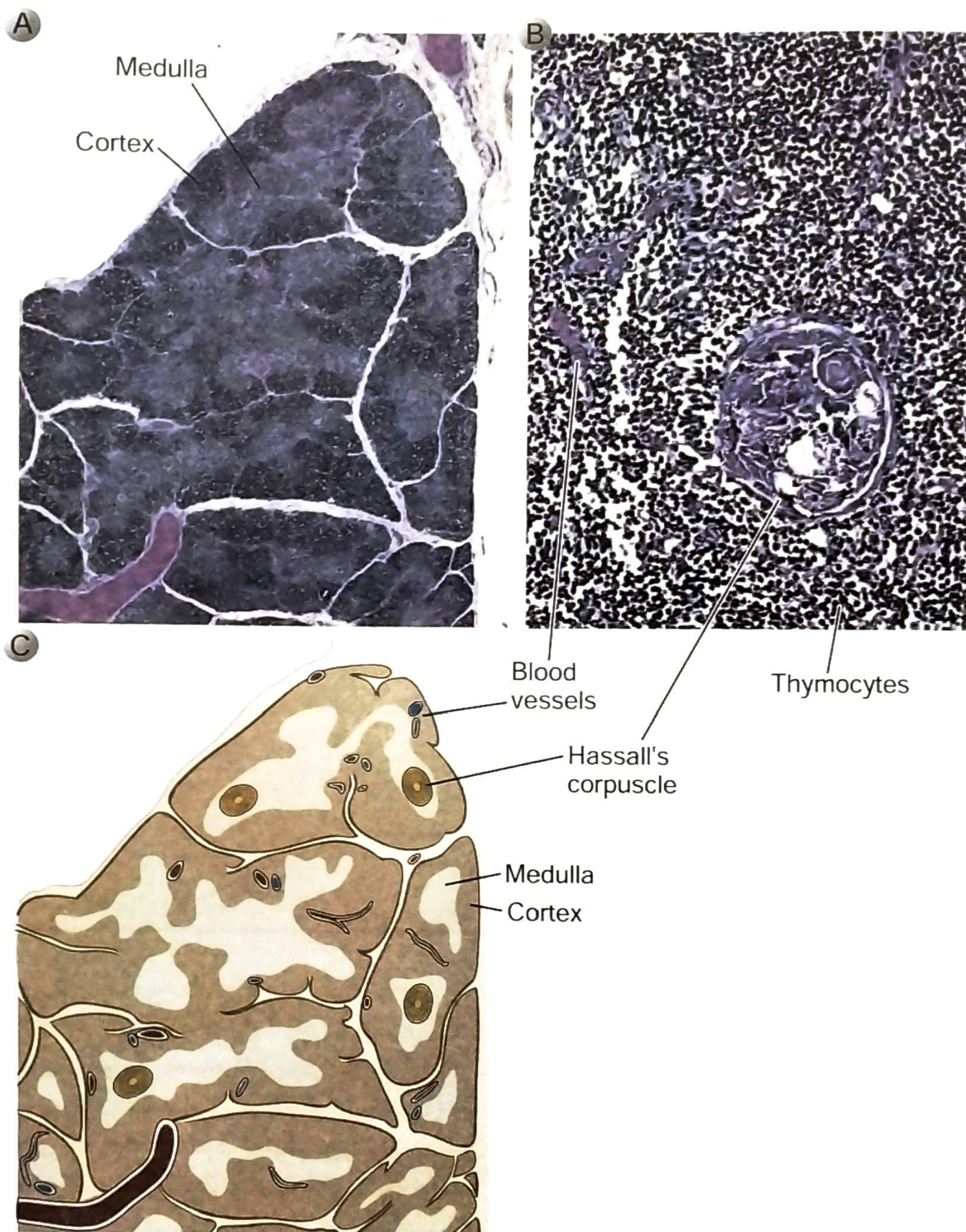
یک اختلال ارثی ایمنی سلول T که به واسطهٔ نقص در تکامل تیموس ایجاد می‌شود، سندرم دی‌جرج نامیده

جدول ۷-۲. سایتوکاین‌های خون‌ساز برای سلول‌های ایمنی (جدول ۶-۲ در کتاب اصلی آورده نشده است)

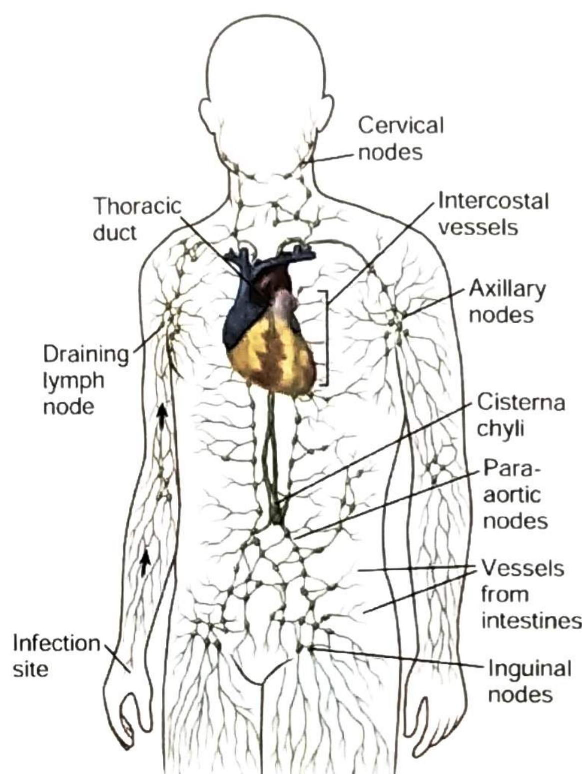
سایتوکاین	سایز	منابع سلولی اصلی	اهداف سلولی نابالغ اصلی	جمعیت‌های سلولی اصلی القاءشده
فاکتور سلول بنیادی (c-Kit ligand)	۲۴kD	سلول‌های استرومایی مغز استخوان	سلول‌های بنیادی خونساز	همه
IL-7 (اینترلوکین ۷)	۲۵kD	فیبروبلاست‌ها، سلول‌های استرومایی مغز استخوان	پیش‌تازهای لنفاوی نابالغ	لنفوسیت‌های T
IL-3 (اینترلوکین ۳)	۲۰-۲۶kD	سلول‌های T	پیش‌تازهای نابالغ	همه
GM-CSF (فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت-مونوسیت)	۱۸-۲۲kD	سلول‌های T، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست‌ها	پیش‌تازهای میلوئید متعهد و نابالغ، ماکروفاژهای بالغ	گرانولوسیت‌ها و مونوسیت‌ها، فعال‌شدن ماکروفاژ
M-CSF (فاکتور محرک کلونی مونوسیت)	دایمر زیرواحدهای ۷۰-۹۰kD، ۴۰kD	ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های مغز استخوان، فیبروبلاست‌ها	پیش‌تازهای متعهد	مونوسیت‌ها
G-CSF (فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت)	۱۹kD	ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال	پیش‌تازهای گرانولوسیت متعهد	گرانولوسیت‌ها
FLT-3 ligand	۳۰kD	سلول‌های استرومایی مغز استخوان	سلول‌های بنیادی خون‌ساز، پیش‌تازهای سلول B و سلول دندریتیک	سلول‌های دندریتیک کلاسیک و پلاسماسایتوئید، سلول‌های B

می‌شود. این بیماران از نقص سلول T رنج می‌برند، زیرا دارای حذف‌های کروموزومی هستند که ژن‌های مورد نیاز برای تکامل تیموس را حذف می‌کنند (فصل ۲۱ را ببینید). در موش‌های نژاد «nude» که در تحقیقات ایمونولوژی به طور گسترده‌ای استفاده می‌شوند، موتاسیون در ژن کدکنندهٔ یک فاکتور نسخه‌برداری به نام Tbx1 باعث ایجاد نقص در تمایز انواع خاصی از سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود که برای تکامل طبیعی تیموس و فولیکول‌های مو مورد نیاز می‌باشند. در نتیجه، این موش‌ها فاقد سلول‌های T و مو هستند؛ این موش‌ها برای مطالعات تحقیقاتی که اثرات نقص سلول T را بررسی می‌کنند، استفاده شده‌اند.

لنفوسیت‌های موجود در تیموس، که **تیموسیت** (thymocyte) نیز نامیده می‌شود، از نوع سلول‌های T در مراحل مختلف بلوغ هستند. اغلب سلول‌های نابالغ، از مغز استخوان از طریق جریان خون وارد تیموس شده و بلوغشان در کورتکس آغاز می‌شود. همانطور که تیموسیت‌ها بالغ می‌شوند، به طرف مدولا مهاجرت می‌نمایند به طوری که مدولا اکثرا حاوی سلول‌های T بالغ می‌باشد. تنها سلول‌های T بکر بالغ از تیموس خارج شده و وارد خون و بافت‌های لنفاوی محیطی می‌گردند. جزئیات تکامل تیموسیت‌ها در فصل ۸ بحث می‌شود. تیموس پس از بلوغ چروکیده می‌شود؛ بنابراین خروجی سلول‌های T بالغ با افزایش سن به شدت کاهش می‌یابد.



شکل ۱۴-۲. مورفولوژی تیموس. **A**. میکروگراف نوری با قدرت پائین از یک لوب تیموس نشان‌دهندۀ کورتکس و مدولا می‌باشد. کورتکس خارجی به رنگ تیره‌تر و مدولای داخلی به صورت کم‌رنگ‌تر مشخص می‌باشد. **B**. میکروگراف نوری با قدرت بالای مدولای تیموس. سلول‌های آبی کوچک متعدد، سلول‌های T در حال تکامل می‌باشند که تیموسیت نامیده می‌شوند و ساختار صورتی رنگ بزرگ‌تر اجسام هاسال می‌باشند که مشخصه انحصاری مدولای تیموس می‌باشد اما عملکرد آن به خوبی مشخص نمی‌باشد. **C**. دیاگرام شماتیک تیموس نشان دهندۀ قسمتی از لوب تقسیم‌شده به چندین لوبول توسط ترابکولای فیبری می‌باشد.



شکل ۱۵-۲. سیستم لنفاتیک. عروق اصلی لنفی که به درون بزرگ سیاهرگ زیرین (و بزرگ سیاهرگ زبرین، نشان داده نشده است) می‌ریزد و مجموعه‌ای از گره‌های لنفی نشان داده شده است. آنتی‌ژن‌ها از محل عفونت گرفته می‌شوند و گره لنفی درناژ کننده که این آنتی‌ژن‌ها به آن منتقل می‌شوند و همچنین محل شروع پاسخ ایمنی نشان داده شده است.

سیستم لنفاتیک

سیستم لنفاتیک شامل عروق تخصص‌یافته‌ای به نام عروق لنفاتیک است که مایع را از بافت‌ها و گره‌های لنفی در طول عروق درناژ می‌کند (شکل ۱۵-۲)، عروق لنفاتیک جهت هموستاز مایع بافتی و برای پاسخ‌های ایمنی ضروری است. مایع میان‌بافتی به طور پیوسته در تمام بافت‌های رگ‌دار از طریق ترشح پلاسما به بیرون از مویرگ‌ها (فیلترشدن) تشکیل می‌شود، سرعت تشکیل موضعی زمانی که بافت دچار آسیب یا عفونت شود، افزایش می‌یابد. پوست، اپی‌تلیوم و اندام‌های پارانشیمال دارای مویرگ‌های لنفاتیک بسیاری هستند که این مایعات را از فضای میان سلول‌های بافتی جذب می‌کنند. مویرگ‌های لنفی، کانال‌های عروقی با انتهای بسته می‌باشند که توسط سلول‌های اندوتلیال لنفاوی‌روی هم افتاده، فاقد اتصالات محکم بین سلولی یا غشای پایه پیوسته که مشخصهٔ عروق خونی است، پوشیده می‌شوند. عروق لنفاتیک توسط فیبرهای الاستین به ماتریکس خارج سلولی متصل شده‌اند، به طوری که در هنگام تجمع زیاد مایع و تورم بافتی، این فیبرها باعث کشیده‌شدن و بازشدن عروق می‌گردند. این عروق اجازهٔ برداشت آزاد مایعات بین بافتی را می‌دهند و در ضمن سلول‌های اندوتلیال روی هم افتاده و دریچه‌های یک طرفه درون مجاری آنها از برگشت مایعات جلوگیری می‌کند. مایعات جذب شده که **لنف** نامیده می‌شوند با واسطهٔ انقباض سلول‌های عضلانی صاف اطراف عروق لنفاتیک و فشار ایجاد شده به وسیلهٔ حرکت بافت‌های اسکلتی ـ ماهیچه‌ای به درون عروق لنفی ادغام شونده (همگرا) و حتی عروق لنفی بزرگتر پمپ می‌شوند. این عروق با عروق لنفاتیک آوران (afferent) که درناژکنندهٔ گره‌های لنفی هستند ادغام می‌شوند و سپس مایع لنف از گره‌ها از طریق عروق لنفاتیک وابران (efferent) خارج می‌شود. از آنجا که گره‌های لنفی در مجموعه‌هایی در طول عروق لنفی با یکدیگر ارتباط دارند، یک رگ وابران که از یک گره خارج می‌شود می‌تواند به صورت آوران وارد گره بعدی شود. رگ لنفی وابران در پایان زنجیره گره‌های لنفی به سایر عروق لنفی می‌پیوندد و در نهایت به رگ لنفاتیک بزرگی به نام کانال توراسیک (thoracic duct) ختم می‌شود. لنف از کانال توراسیک به ورید اجوف فوقانی (superior vena cava) تخلیه می‌شود و بنابراین مایع لنف به جریان خون برمی‌گردد. لنفاتیک‌ها از تنه راست بالایی، بازوی راست، و طرف راست سر به مجاری لنفاتیک راست درناژ می‌شوند، که همچنین به ورید اجوف فوقانی درناژ می‌شود. تقریباً دو لیتر لنف به صورت طبیعی در هر روز به جریان خون برمی‌گردد و اختلال سیستم لنفاتیک به وسیلهٔ تومورها یا برخی از عفونت‌های انگلی به دلیل تجمع مایع می‌تواند به تورم بافتی شدید منجر شود.

عروق لنفاتیک آنتی‌ژن‌های میکروبی را از محل ورود جمع‌آوری می‌کنند و آنتی‌ژن‌ها را به گره‌های لنفی تحویل می‌دهند و در آنجا آنتی‌ژن‌ها می‌توانند پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را تحریک نمایند. میکروب‌ها غالباً از طریق پوست و راه‌های گوارشی و تنفسی وارد بدن می‌گردند. همه این بافت‌ها توسط سدهای اپی‌تلیالی حاوی DCها پوشیده

شده‌اند و همگی توسط عروق لنفاتیک درناژ می‌شوند. DCها آنتی‌ژن‌های میکروبی را به دام می‌اندازند و از طریق فاصله‌های موجود در غشای پایه وارد عروق لنفاتیک می‌گردند. مهاجرت DCها به درون عروق لنفاتیک و سپس به موقعیت‌های خاصی درون گره لنفی از طریق کموکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های اندوتلیال لنفاتیک‌ها و سلول‌های استرومایی موجود در گره هدایت می‌شود، جزئیات این موضوع در فصل ۶ شرح داده شده است. سایر میکروب‌ها و نیز آنتی‌ژن‌های محلول ممکن است به صورت مستقل از DCها وارد عروق لنفاتیک شوند.

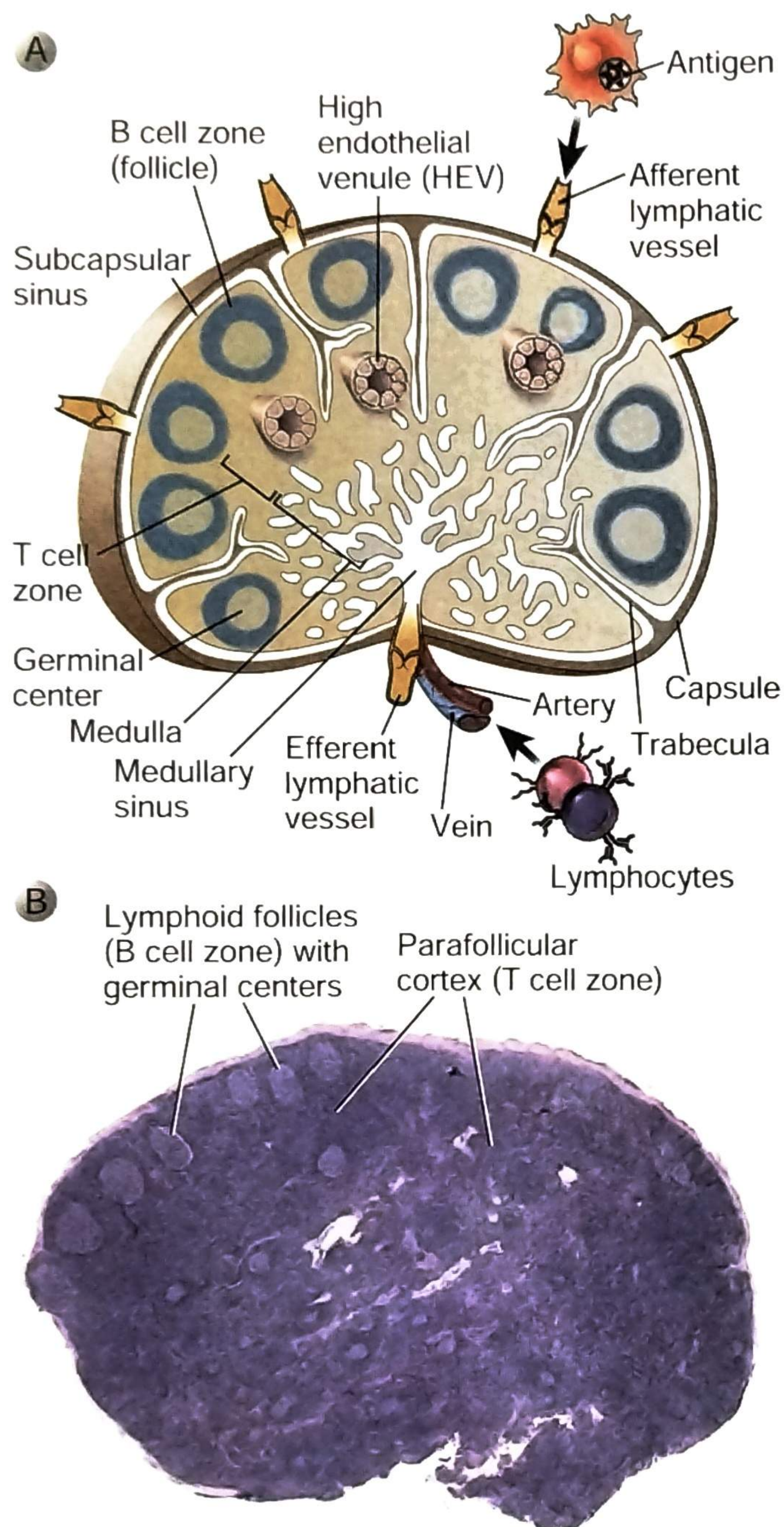
گره‌های لنفی

گره‌های لنفی، اندام‌های لنفاوی ثانویه، دارای عروق و کپسول می‌باشند که با دارا بودن ویژگی‌های آناتومی خاصی امکان آغاز پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به آنتی‌ژن‌های حمل شده از بافت‌ها به وسیلهٔ سیستم لنفاتیک را فراهم می‌کنند (شکل ۱۶-۲). گره‌های لنفی که در طول عروق لنفاتیک مستقر هستند، همانند فیلتری عمل می‌کنند که آنتی‌ژن‌های محلول و وابسته به DC موجود در لنف را نمونه‌برداری می‌کنند. آنتی‌ژن‌های به دام افتاده، ممکن است بعداً توسط سلول‌های سیستم ایمنی آداپتیو شناسایی شوند (فصل ۶ را ببینید). حدود ۵۰۰ گرهٔ لنفاوی در بدن انسان وجود دارد. یک گرهٔ لنفی توسط یک کپسول فیبری احاطه شده است؛ در زیر آن، سیستم سینوسی وجود دارد که توسط سلول‌های رتیکولار پوشیده شده است و به وسیله فیبریل‌های کلاژن و پروتئین‌های دیگر ماتریکس خارج سلولی به صورت متقاطع به یکدیگر متصل می‌شود. این سیستم با لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و انواع دیگر سلول‌ها پر شده است. رگ‌های لنفاوی آوران به داخل سینوس زیرکپسولی تخلیه می‌شوند و لنف ممکن است از آنجا به طور مستقیم به داخل سینوس مرکزی (مدولاری) متصل درناژ شده، و سپس از طریق عروق لنفاتیک وابران از گرهٔ لنفی خارج می‌شود. ماکروفاژهای سینوس زیر کپسولی عملکرد مهم فاگوسیتوز و حذف ارگانیسم‌های عفونی را انجام می‌دهند که توسط طیف وسیعی از پذیرنده‌های سطح سلولی شناسایی می‌شوند. ناحیه زیری سینوس زیر کپسولی، کورتکس غنی از لنفوسیت می‌باشد. در قسمت خارجی کورتکس (outer cortex)، تجمعات سلولی تحت عنوان **فولیکول‌ها** وجود دارند که غالباً با لنفوسیت‌های B پر شده‌اند. کورتکس دور فولیکول‌ها که کورتکس پارافولیکولار، پاراکورتکس یا ناحیه سلول T نامیده می‌شود، در طناب‌هایی با پروتئین‌های فراوان ماتریکس خارج سلولی و فیبرها سازمان‌دهی شده‌اند و غالباً توسط لنفوسیت‌های T پر می‌شود.

تکامل گره‌های لنفی و همچنین اندام‌های لنفاوی ثانویه دیگر وابسته به سلول‌های القاءکننده بافت لنفاوی و همکاری عملکرد چندین سایتوکاین، کموکاین، و فاکتورهای نسخه‌برداری می‌باشد. در طی زندگی جنینی، سلول‌های القاگر بافت لنفاوی که زیررده ILCها (که پیشتر به آنها اشاره شد) می‌باشند، تکامل گره‌های لنفی و سایر اندام‌های لنفاوی ثانویه را تحریک می‌نمایند. این عملکرد با میانجی‌گری چندین پروتئین بارز شده توسط سلول‌های القاگر انجام می‌شود. در بین این پروتئین‌ها، مولکول هتروتریمریک متصل به غشاء $LT\alpha\beta_2$ بیشتر از سایرین مورد مطالعه قرار گرفته است. موش‌های با حذف ژنتیکی در هر کدام از لنفوتوکسین- α ($LT\alpha$) یا β ($LT\beta$)، قادر به تکامل گره‌های لنفی یا بافت‌های لنفاوی ثانویه در مجرای روده نمی‌باشند. همچنین سازمان‌دهی تکامل پولپ سفید طحال در این موش‌ها از بین می‌رود. لنفوتوکسین تولید شده توسط سلول‌های القاگر، سلول‌های استرومایی را در نواحی مختلف اندام‌های لنفاوی ثانویه در حال تکامل، به منظور تولید کموکاین‌هایی که به سازماندهی ساختار اندام‌های لنفاوی کمک می‌کنند، تحریک می‌کند.

سازمان‌یابی آناتومیک لنفوسیت‌های B و T

لنفوسیت‌های B و T در نواحی مجزایی از کورتکس گره‌های لنفی از یکدیگر تفکیک شده‌اند (شکل ۱۷-۲). سلول‌های B غالباً در فولیکول‌های موجود در کورتکس یافت می‌شوند. برخی فولیکول‌ها حاوی نواحی مرکزی با نام **مراکز زایگر** (germinal center) می‌باشند که با رنگ‌آمیزی‌های معمولی بافت کم‌رنگ به نظر می‌رسند. فولیکول‌های بدون مراکز زایگر، فولیکول‌های اولیه نامیده می‌شوند، که غالباً حاوی لنفوسیت‌های B بکر و بالغ می‌باشند. فولیکول‌های دارای مراکز زایا، فولیکول‌های ثانویه نامیده می‌شوند، که



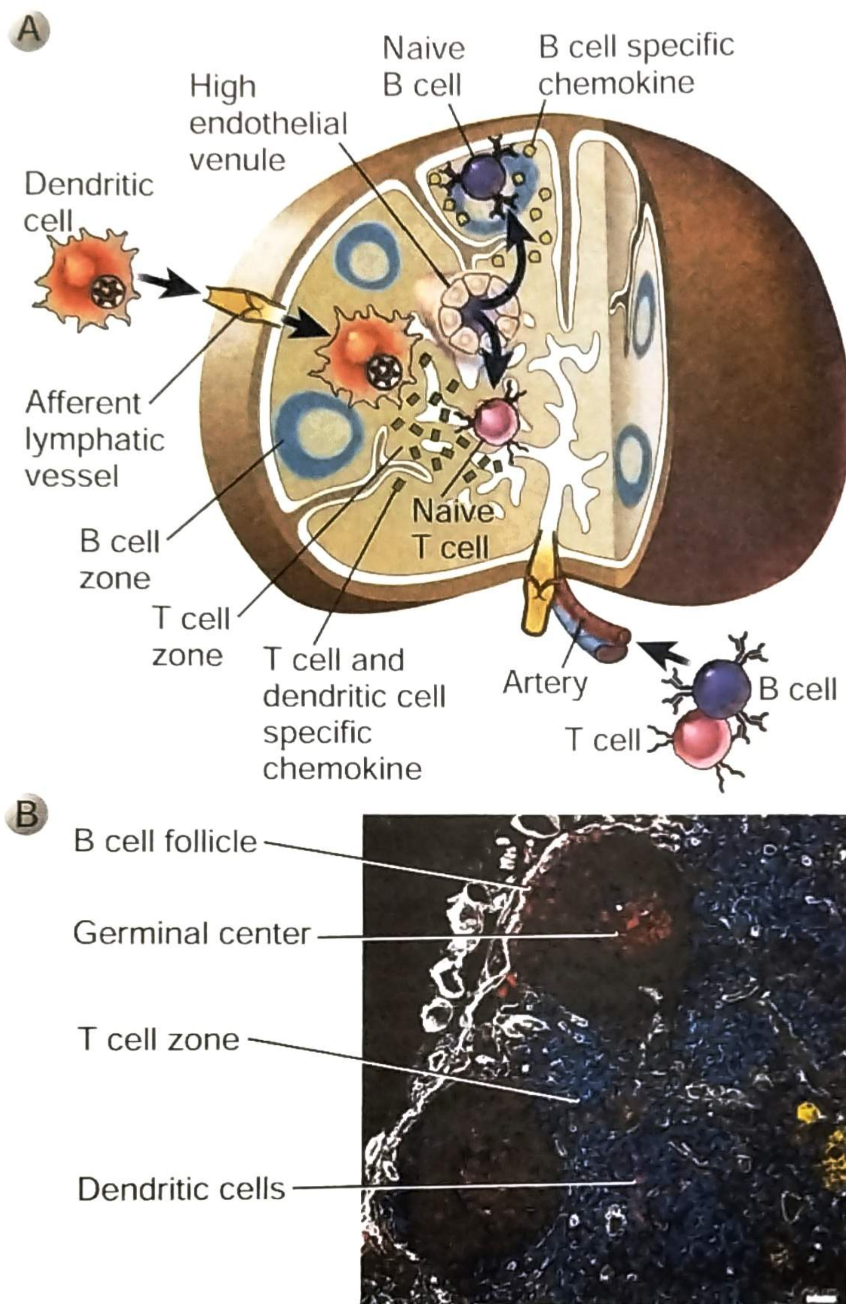
شکل ۱۶-۲. مورفولوژی یک گره لنفی. **A.** تصویر شماتیک یک گره لنفی که نواحی غنی از سلول T و B و راه‌های ورود لنفوسیت‌ها و آنتی‌ژن را نشان می‌دهد (به دام افتادن توسط یک سلول دندریتیک نشان داده شده است). **B.** میکروگراف نوری از یک گره لنفی که نواحی سلولهای T و B را نشان می‌دهد.

حاوی لنفوسیت‌های B فعال می‌باشند. مراکز زایگر در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی به وجود می‌آیند و جایگاه‌های تکثیر قابل توجه سلول‌های B، گزینش سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی با میل پیوندی بالا و تولید سلول‌های B خاطره‌ای و پلاسماسل‌های با عمر طولانی، می‌باشند. هر مرکز زایگر، شامل یک ناحیهٔ تاریک متراکم شده با سلول‌های B در حال تکثیر است که سنتروبلاست (centroblast) نامیده می‌شود و یک ناحیهٔ روشن شامل سلول‌هایی به نام سنتروسیت (centrocyte) دارد که تکثیر آنها متوقف شده و برای بقاء و تمایز بیشتر انتخاب می‌شوند. واکنش مرکز زایگر در طول پاسخ‌های ایمنی هومورال در فصل ۱۲ شرح داده خواهد شد.

لنفوسیت‌های T عمدتاً در نواحی تحتانی و مرکزی‌تر نسبت به فولیکول‌ها، در طناب‌های پاراکورتیکال قرار دارند. لنفوسیت‌های T بکر از طریق عروق خونی قشری تخصص یافته (cortical) که ونول‌های با اندوتلیوم بلند (high endothelial venules) (HEVs) نامیده می‌شوند وارد نواحی سلول T می‌شوند که با جزئیات در فصل ۳ بررسی می‌شود. سلول‌های T به شکل متراکم در اطراف HEVها مجتمع شده‌اند. بیشتر سلول‌های T قشری (حدود ۷۰٪) سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ می‌باشند که با تعداد کمتر سلول‌های $CD8^+$ همراه می‌باشند. این نسبت‌ها به صورت شگفت‌انگیزی در طول دورهٔ یک عفونت می‌تواند تغییر یابد. برای مثال، در طی یک عفونت ویروسی، افزایش قابل توجهی در سلول‌های $CD8^+$ T به وجود می‌آید. DCها همچنین در نواحی سلول T گره‌های لنفی یعنی در محلی که آنها آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T عرضه می‌کنند، متمرکز شده‌اند.

جدایی آناتومیک لنفوسیت‌های B و T در نواحی مجزا از گره تحت تأثیر کموکاین‌های (سایتوکاین‌های جاذب شیمیایی) ترشح شده از سلول‌های تخصص یافته واقع در هر ناحیه است که مهاجرت لنفوسیت‌ها را کنترل می‌کند (شکل ۱۷-۲ را ببینید). این سلول‌های تخصص یافته در نواحی سلول T، **سلول‌های رتیکولار فیبروبلاستی** (FRCs, fibroblastic reticular cells) می‌باشند و در درون فولیکول‌ها سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDCs) هستند. FRCها میوفیبروبلاست‌های منشأ گرفته از مزانشیم هستند که منجر به تشکیل اندام‌های لنفاوی ثانویه در طی تکامل جنینی می‌شوند و از راه‌های متعددی در عملکردهای این اندام‌ها دخیل هستند. چندین زیرگروه از FRCها وجود دارند که در محل‌های مختلفی درون اندام‌های لنفاوی ثانویه قرار گرفته‌اند. اغلب FRCها در گره‌های لنفی از طریق بیان پودوپلانین (Podoplanin) شناسایی می‌شوند، پودوپلانین گلیکوپروتئینی می‌باشد که می‌تواند اتصال FRCها به داربست رتیکولار استرومایی (بافت همبند) را تسهیل کند. برخی از انواع FRC که نقش‌های اصلی در حفظ ساختار و عملکردهای گره‌های لنفاوی دارند، عبارت‌اند از: سلول‌های رتیکولار حاشیه‌ای [marginal] که بستر سینوس زیرکپسولی را تشکیل می‌دهند، سلول‌های رتیکولار پری‌واسکولار که لایه‌های اطراف HEVها را می‌سازند، FRCهای ناحیهٔ سلول T که حرکت سلول‌های T و DCها درون گره لنفی را هدایت می‌کنند، و FRCهای ناحیه سلول B که حرکت سلول‌های T و B به درون و برون فولیکول‌های سلول B را هدایت می‌کنند. FDCها از یک پیش‌ساز FRC منشأ گرفته‌اند، و نقش مهمی در حفظ ساختار فولیکول و همین‌طور فعال‌سازی سلول B دارند (فصل ۱۲ را ببینید).

کموکاین‌ها شامل خانواده بزرگی از پروتئین‌های ۸ تا ۱۰ کیلودالتونی هستند که در طیف وسیعی از عملکردهای حرکت سلول در تکامل، حفظ ساختار بافت‌ها و پاسخ‌های التهابی و ایمنی دخالت دارند. کموکاین‌ها به پذیرنده‌های سطح لنفوسیت‌ها و دیگر سلول‌ها متصل شده و موجب تحریک حرکت سلول‌ها در جهت شیب غلظت کموکاین می‌شوند. خصوصیات کموکاین‌ها و پذیرنده‌های آنها در فصل ۳ اشاره خواهد شد. تولید کموکاین‌های خاص در نواحی مختلف اندام‌های لنفاوی ثانویه و بروز پذیرنده‌های این کموکاین‌ها تعیین کنندهٔ محل ساکن‌شدن سلول‌های B و T در این اندام‌ها می‌باشد. سلول‌های T بکر پذیرنده‌ای به نام CCR7 را بارز می‌کنند که به کموکاین‌های CCL19 و CCL21 تولید شده توسط FRCهای موجود در نواحی سلول T متصل می‌گردد. این کموکاین‌ها حرکت سلول‌های T بکر را از طریق دیوارهٔ HEV ها از خون به ناحیه سلول T افزایش می‌دهند. DCهایی که به وسیلهٔ میکروب‌ها فعال می‌شوند، نیز مولکول CCR7 را بارز می‌کنند و سلول‌های اندوتلیال عروق لنفاتیک CCL21 بارز می‌کنند؛ و این موضوع را توجیه می‌کند که چرا



شکل ۱۷-۲. جدایی سلولهای B و T در یک گره لنفی. A. شکل به صورت شماتیک راه‌هایی را نشان می‌دهد که لنفوسیت‌های T و B بکر به مناطق مختلف یک گره لنفی مهاجرت می‌کنند. لنفوسیت‌های بکر از طریق سرخرگ وارد گره می‌شوند، جریان خون را از طریق حرکت در عرض دیوارهٔ وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند (HEV) ترک می‌کنند، و سپس لنفوسیت‌های B و T به واسطهٔ کموکاین‌هایی که در مناطق مختلف گره لنفاوی تولید می‌شوند و به طور انتخابی به پذیرنده‌های کموکاینی اختصاصی برای هر نوع سلول متصل می‌شوند، به نواحی مختلف گرهٔ لنفاوی مهاجرت می‌کنند. مهاجرت سلولهای دندریتیک (DC) نیز که آنتی‌ژن را از مبادی ورودی جمع‌آوری می‌کنند، نشان داده شده است که از طریق عروق لنفی آوران وارد گره شده و به نواحی غنی از سلول T گره مهاجرت می‌کنند. **B.** در این مقطع از گره لنفی، لنفوسیتهای B درون دو فولیکول به رنگ قرمز و لنفوسیتهای T نواحی پارافولیکولار کورتکس به رنگ آبی دیده می‌شوند. سلول‌های دندریتیک در نواحی پارافولیکولار کورتکس نیز به رنگ قرمز دیده می‌شوند. از روش ایمونوفلورسانس برای رنگ‌آمیزی استفاده شده است. (ضمیمه III را جهت جزئیات بیشتر مشاهده نمایید). جدایی آناتومیک سلول‌های T و B نیز در طحال نشان داده شده است (شکل ۱۹-۲ را ببینید).

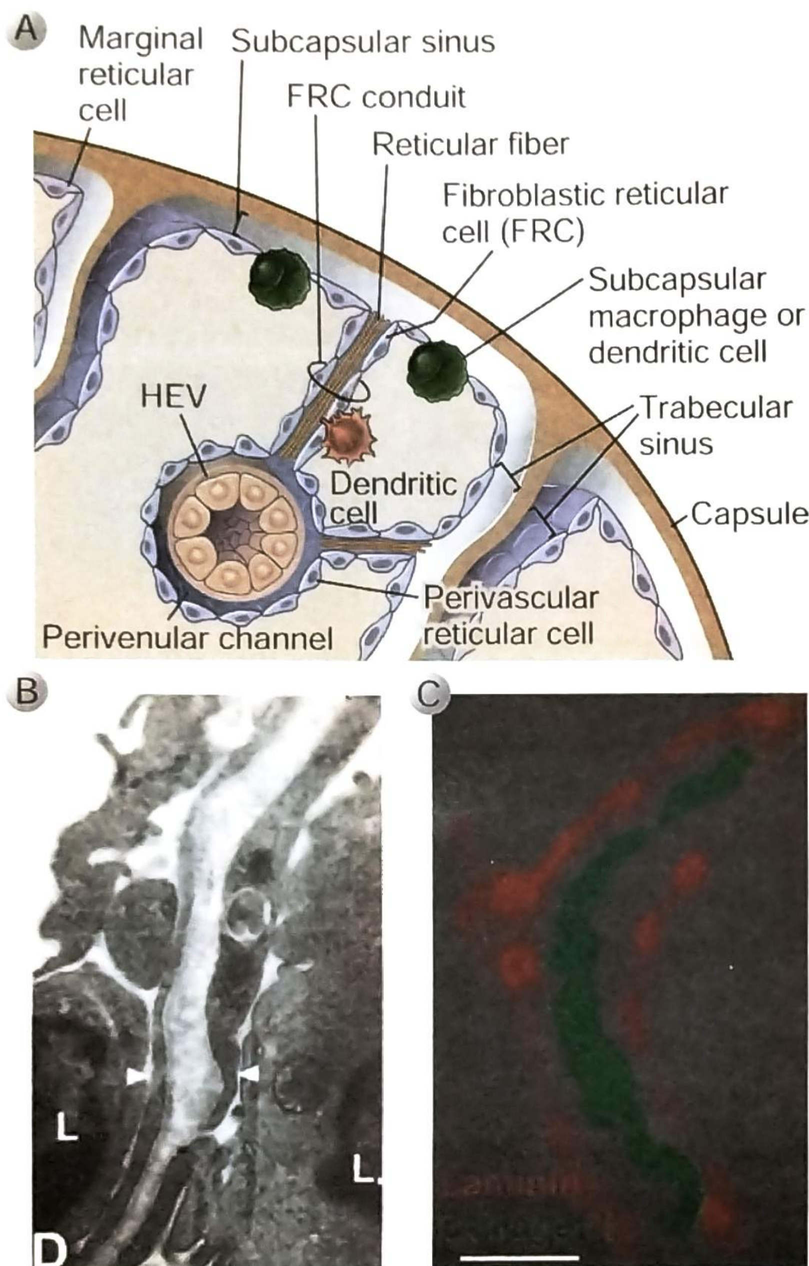
DCها از طریق عروق لنفاتیک وارد گره می‌شوند و چرا آنها به همان ناحیه‌ای از گره که سلول‌های T بکر مهاجرت می‌کنند، حرکت می‌نمایند (فصل ۶ را ببینید). سلول‌های B بکر میزان کمی CCR7 و مقادیر بالاتری از پذیرنده کموکاینی دیگری به نام CXCR5 را بارز می‌کنند که کموکاین CXCL13 را که توسط FDCها و FRCهای ناحیهٔ سلول B تولید می‌شود، شناسایی می‌کند. بنابراین، سلول‌های B بکر در گردش نیز از طریق HEVها وارد گره‌های لنفاوی می‌شوند و به فولیکول‌ها جذب می‌شوند. اعمال کموکاین‌ها در تنظیم هدایت حرکت لنفوسیت‌ها برای استقرار در اندام‌های لنفاوی و شکل‌دهی به این اندام‌ها، توسط مطالعات متعدد در موش‌ها به اثبات رسیده است. برای مثال، موشهایی که فاقد ژن CXCR5 هستند، فاقد فولیکول‌های حاوی سلول B در گره‌های لنفی و طحال می‌باشند و موشهایی که فاقد ژن CCR7 هستند، فاقد نواحی لنفوسیت‌های T می‌باشند.

جدایی آناتومیک سلول‌های B و T، ارتباط نزدیک هر جمعیت از لنفوسیت‌ها را با APCهای مناسب میسر می‌نماید (مثلا سلول‌های B با سلولهای FDC و سلول‌های T با سلولهای دندریتیک). علاوه بر این، جداسازی دقیق سلولها باعث می‌شود تا جمعیت‌های سلولی B و T تا فرا رسیدن زمان مناسب برای واکنش و ارتباط مؤثر با یکدیگر از هم دور باشند. همانگونه که در فصول ۹ و ۱۲ خواهیم دید، متعاقب تحریک با آنتی‌ژن پروتئینی، سلول‌های B و T بروز پذیرنده‌های کموکاینی خود را تغییر داده و در پاسخ به سیگنال‌هایی از جانب کموکاین‌ها و سایر واسطه‌ها به سمت همدیگر مهاجرت می‌کنند. سلول‌های T فعال‌شده یا به سمت فولیکول‌ها برای کمک به سلول‌های B مهاجرت کنند و یا گره لنفی را ترک کرده و وارد گردش خون گردند. سلول‌های B فعال به مراکز زایگر رفته و پس از تمایز به پلاسماسل‌ها احتمال دارد در مغز استخوان لانه گزینی نمایند.

FRCهای ناحیه سلول T از طریق تشکیل شبکه‌ای از ساختارهای شبه‌لوله به نام مجاری FRC، ساختار و عملکرد گرهٔ لنفی را حفظ می‌کنند (شکل ۱۸-۲). قطر این مجاری در محدودهٔ ۰/۲ تا ۳ میکرومتر می‌باشد و حاوی ردیف‌های سازمان‌دهی شده از مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی ترشح شده از FRCها، شامل دسته‌های موازی از فیبرهای کلاژن می‌باشد، که در شبکه‌ای از میکروفیبرهای فیبریلین فرورفته است، همه اینها توسط غشاء پایه‌ای که توسط آستری از FRCها تولید شده است، پوشیده شده‌اند. مجاری FRC کموکاین‌هایی بر سطح خودشان بارز می‌کنند و به عنوان مسیری برای مهاجرت سلول‌های T و DCها در پاسخ به کموکاین‌ها عمل می‌کنند. مجاری FRC همچنین برخی آنتی‌ژن‌هایی که از طریق عروق لنفاوی آوران به گره‌های لنفی وارد می‌شوند - را به منظور دسترسی به DCهای عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن، به درون ناحیه سلول T انتقال می‌دهند. مجاری از سینوس زیرکپسولی آغاز می‌شوند و تا هر دو عروق لنفاتیک سینوس مرکزی (medullary) و HEVهای قشری (cortical) امتداد می‌یابند.

انتقال آنتی‌ژن از طریق گره‌های لنفی

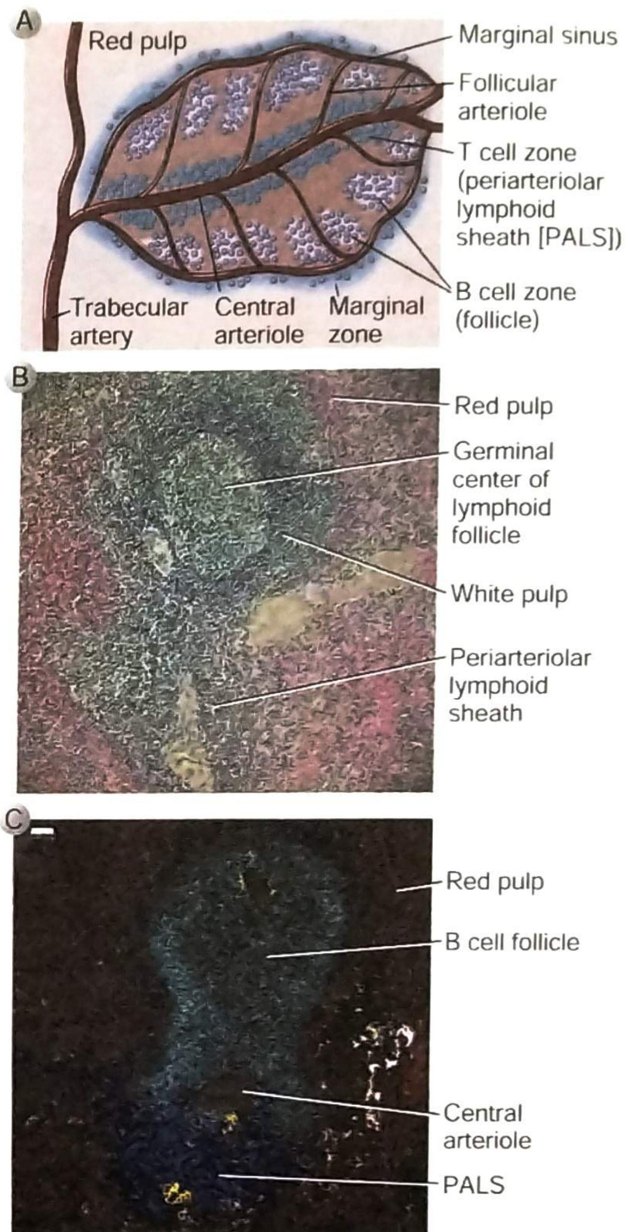
مواد موجود در لنف که وارد سینوس زیرکپسولی گره لنفی می‌شوند، براساس سایز مولکولی مرتب می‌شوند و به DCها، ماکروفاژها و FDCها جهت آغاز پاسخ‌های سلول T و B تحویل داده می‌شوند. بستر سینوس زیر کپسولی طوری سازمان‌دهی شده است که به سلول‌های موجود در سینوس اجازه می‌دهد که در تماس با ناحیه قشری زیرین باشند و به آنجا مهاجرت نمایند، اما اجازهٔ عبور آزادانه مولکول‌های محلول موجود در لنف را به سمت کورتکس نمی‌دهد. میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های با وزن مولکولی بالا توسط ماکروفاژهای سینوسی برداشته می‌شوند و به لنفوسیت‌های B قشری دقیقاً زیر سینوس عرضه می‌شوند. این عمل اولین گام در پاسخ‌هایی با واسطهٔ آنتی‌بادی به این آنتی‌ژن‌ها می‌باشد. آنتی‌ژن‌های محلول با وزن مولکولی کم از طریق مجاری FRC از سینوس خارج می‌شوند و به DCهای قشری مجاور مجاری منتقل می‌شوند. DCهای مقیم، زوائد خود را بین سلول‌های پوشانندهٔ مجاری و داخل مجرا امتداد می‌دهند و با استفاده از این زوائد آنتی‌ژن‌های محلول داخل مجاری را برداشت و بلع می‌نمایند. این مسیر تحویل آنتی‌ژن، احتمالاً در آغاز پاسخ‌های ایمنی وابسته به T به برخی از آنتی‌ژن‌های میکروبی نقش دارد، اما پاسخ‌های وسیع‌تر و پایدارتر نیازمند تحویل آنتی‌ژن‌ها به گره لنفاوی به وسیلهٔ DCهای بافتی می‌باشد؛ این موضوع در فصل ۶ مورد بحث قرار می‌گیرد.



شکل ۱۸-۲. میکروآناتومی کورتکس گره لنفی. **A.** تصویر شماتیکی از میکروآناتومی یک گرهٔ لنفاوی نشان دهندهٔ مکان‌های سلول‌های فیبرورتیکولار (FRC) و مسیر درناژ لنف از سینوس زیرکپسولی، عبور از مجاری FRC و ورود به کانال اطراف وریدی در اطراف HEV می‌باشد. **B.** میکروگراف الکترونی عبوری از یک مجرای FRC احاطه شده توسط سلول‌های رتیکولار فیبروبلاست (پیکان‌ها) و لنفوسیت‌های مجاور. **C.** رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانت یک مجرای FRC تشکیل شده از پروتئین لامینین غشایی پایه (قرمز) و فیبریل‌های کلاژن (سبز).

طحال

طحال یک عضو کاملاً عروقی است که اعمال اصلی آن برداشت گلبول‌های قرمز پیر و آسیب دیده و ذرات (مانند کمپلکس‌های ایمنی و میکروب‌های اپسونیزه شده) از گردش خون و آغاز پاسخ‌های ایمنی آداپتیو در برابر آنتی ژن‌های با منشأ در خون می‌باشد. طحال عضوی است که در افراد بالغ تقریباً ۱۵۰ گرم وزن دارد و در ربع فوقانی و چپ شکم واقع شده است. بافت اصلی طحال (parenchyma) به دو قسمت پولپ قرمز (red pulp) که عمدتاً متشکل از سینوزوئیدهای عروقی پر شده از خون و پولپ سفید (white pulp) که غنی از لنفوسیت می‌باشد، تقسیم شده است. خون‌رسانی به طحال از طریق یک شریان



شکل ۱۹-۲. مورفولوژی طحال. A. تصویر شماتیک طحال نواحی سلول T و B که پولپ سفید را تشکیل داده‌اند، نشان می‌دهد. **B.** فتومیکروگراف برشی از طحال انسان. یک پوشش لنفاوی دور شریانچه‌ای و یک فولیکول لنفاوی با مرکز زایگر را نشان می‌دهد. این نواحی بوسیله پالپ قرمز احاطه شده‌است که غنی از سینوزوئیدهای عروقی است. **C.** رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس پالپ سفید در طحال انسان، سلول‌های B را به رنگ آبی روشن درون یک فولیکول و سلول‌های T را به رنگ آبی تیره در پوشش لنفاوی دور شریانچه‌ای نشان می‌دهد.

طحالی منفرد انجام می‌گیرد که کپسول را در محل ناف طحال سوراخ کرده و به شاخه‌های پیش‌روندهٔ کوچکتری تقسیم می‌گردد که به وسیلهٔ تیغه‌های فیبری محافظ و پشتیبان احاطه می‌گردند (شکل ۱۹-۲). برخی از شاخه‌های شریانچه‌ای شریان طحالی در نهایت به سینوزوئیدهای عروقی وسیع ختم می‌شوند که با تعداد زیادی از اریتروسیت‌ها پر شده است و توسط ماکروفاژها و دیگر سلول‌ها پوشیده شده است. سینوزوئیدها به وریدچه‌هایی که به ورید طحالی تخلیه می‌شوند، ختم می‌گردند و ورید طحالی خون را از طحال خارج و به سیستم گردش خون پورتال می‌ریزد. ماکروفاژهای پولپ قرمز به عنوان یک فیلتر مهم برای خون جهت برداشت میکروب‌ها، سلول‌های آسیب دیده و سلول‌ها و میکروب‌های پوشیده شده با آنتی‌بادی (opsonized) عمل می‌کنند. افرادی که فاقد طحال می‌باشند، مستعد به عفونت‌های منتشره با باکتری‌های کپسول‌دار نظیر پنوموکوک و مننگوکوک هستند، احتمالاً به این دلیل که این ارگانیسم‌ها در حالت طبیعی از طریق اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز پاک می‌شوند و طحال محل مهمی برای تولید آنتی‌بادی می‌باشد، بنابراین هر دو این عملکردها در غیاب طحال دچار نقص می‌شود.

پولپ سفید شامل سلول‌هایی می‌باشد که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را به آنتی‌ژن‌های با منشأ خونی واسطه‌گری می‌کنند. پولپ سفید شامل مجموعه‌های زیادی از لنفوسیت‌های متراکم می‌باشد که در برابر زمینه سینوزوئیدهای عروقی، به صورت ندول‌های سفیدرنگ به نظر می‌آیند. پولپ سفید در اطراف شریان‌های مرکزی که شاخه‌های شریان طحالی می‌باشند و از شاخه‌هایی که سینوزوئیدهای عروقی را تشکیل می‌دهند متمایز می‌باشند، سازمان‌دهی شده‌اند. چندین شاخه کوچکتر از هر شریان مرکزی از ناحیه غنی از لنفوسیت عبور می‌کند و به داخل سینوس حاشیه‌ای (مارژینال) تخلیه می‌شوند. یک ناحیه از سلول‌های تخصص یافته اطراف سینوس حاشیه‌ای، که **ناحیه حاشیه‌ای** (مارژینال) نامیده می‌شود، مرز بین پولپ قرمز و پولپ سفید را تشکیل می‌دهد. ساختار پولپ سفید مشابه گره لنفی است و در آن نواحی مجزای سلول‌های B و T وجود دارد. در اطراف شریان‌های مرکزی، غلافی از لنفوسیت‌ها وجود دارند که اکثر آنها سلول T هستند. مورفولوژیست‌ها بخاطر جایگاه آناتومیک خاص، این نواحی سلول T را **پوشش لنفاوی دور شریانچه‌ای** (periarteriolar lymphoid sheaths [PALS]) می‌نامند. فولیکول‌های غنی از سلول B، فضای میان سینوس مارژینال و پوشش دور

شریانچه‌ای را اشغال می‌کنند. همچون گره‌های لنفی، نواحی سلول T در طحال حاوی شبکه‌ای از مجاری می‌باشد که توسط FRCها پوشیده شده‌اند. خارج از سینوس مارژینال یک منطقه مجزا به نام ناحیه مارژینال (marginal zone) وجود دارد که توسط سلول‌های B و ماکروفاژهای تخصص یافته پر می‌گردد. سلول‌های B در ناحیه مارژینال که سلول‌های B ناحیه مارژینال نامیده می‌شوند، از لحاظ عملکردی با سلول‌های B فولیکولار متفاوت هستند و دارای گنجینه ویژگی‌های آنتی‌ژنی محدودتری هستند. ساختار پولپ سفید در انسان پیچیده‌تر از موش است و هم دارای نواحی مارژینال داخلی و خارجی و هم ناحیه اطراف فولیکولی (perifollicular zone) می‌باشد. آنتی‌ژن‌های موجود در خون یا توسط DCهای گردشی به سینوس مارژینال تحویل داده می‌شوند، یا توسط ماکروفاژها در ناحیه مارژینال نمونه‌برداری می‌شوند.

آرایش آناتومیک APCها، سلول‌های B و سلول‌های T در پولپ سفید طحال موجب افزایش واکنش متقابل لازم برای تکوین کارآمد پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌گردد، همانطور که در فصل ۱۲ نیز مورد بحث قرار خواهد گرفت. جدایی لنفوسیت‌های T در پوشش لنفاوی دور شریانچه‌ای از سلول‌های B در فولیکول‌ها و ناحیه مارژینال به تولید سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های متفاوت توسط سلول‌های استرومایی نواحی مختلف بستگی دارد، و این امر مشابه گره‌های لنفی می‌باشد. همچون گره‌های لنفی کموکاین CXCL13 و پذیرنده آن CXCR5 برای مهاجرت سلول B به فولیکول‌ها لازم است و CCL19 و CCL21 و پذیرنده آنها CCR7 برای مهاجرت سلول T بکر به پوشش اطراف شریانچه‌ای نیاز می‌باشد. تولید این کموکاین‌ها توسط سلول‌های استرومایی غیرلنفاوی مانند FRCها توسط سایتوکاین لنفوتوکسین تحریک می‌شود.

سیستم‌های ایمنی پوستی و مخاطی

همه سدهای اپی‌تلیالی اصلی بدن از جمله پوست، مخاط گوارشی و مخاط برونشی دارای سیستمی از گره‌های لنفی، ساختارهای لنفاوی فاقد کپسول و سلول‌های ایمنی منتشر مربوط به خود می‌باشند که از طریق همکاری با یکدیگر پاسخ‌های ایمنی تخصص یافته‌ای علیه پاتوژن‌های ورودی به این سدها ایجاد می‌کنند. سیستم ایمنی وابسته به پوست طوری تکامل یافته است که علیه طیف وسیعی از میکروب‌های محیطی پاسخ ایجاد نماید. اجزای سیستم‌های ایمنی وابسته به مخاطات گوارشی و برونشی، بافت لنفاوی وابسته به مخاط (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) نامیده می‌شود که در پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های بلعیده شده و استنشاق شده نقش دارد. پوست و MALT حاوی قسمت اعظم سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی و آداپتیو می‌باشند. یک ویژگی مهم این بافت‌های اپی‌تلیالی این است که آنها به طور متراکمی از میکروب‌های کومنسال که برخی از آنها برای فیزیولوژی طبیعی بدن ضروری هستند، پر شده‌اند. سیستم ایمنی در این بافت‌ها به گونه‌ای تکامل یافته است که کومنسال‌ها را حذف نکند. خصوصیات ویژه این سیستم‌های ایمنی سدهای اپی‌تلیالی در فصل ۱۴ بررسی می‌شود.

خلاصه

- سازمان‌یابی آناتومیک سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی در ایجاد پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو کارآمد، اهمیت کلیدی دارد. این سازمان‌یابی سبب می‌شود که سلول‌های ایمنی ذاتی از جمله نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها سریعاً به جایگاه‌های عفونت تحویل داده شوند و تعداد کم لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن خاص، در یک محل قرار گیرند و بدون توجه به جایگاه ورود آنتی‌ژن در بدن، در برابر آن پاسخ مؤثری ایجاد کنند.
- سلول‌هایی که اکثراً اعمال اجرایی ایمنی ذاتی و آداپتیو را انجام می‌دهند، فاگوسیت‌ها (از جمله نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها)، ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، DCها، سلول‌های لنفوئید ذاتی (ILCs) و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و لنفوسیت‌ها می‌باشند.
- بسیاری از مولکول‌های سطحی به صورت تمایزی روی انواع مختلف و زیرردههای سلول‌های ایمنی بیان می‌شوند، و براساس نامگذاری CD نامیده می‌شوند.
- نوتروفیل‌ها، فراوان‌ترین لکوسیت خونی با هسته چند قسمتی با چندین لوب مشخص و با گرانول‌های

لیزوزومی سیتوپلاسمی فراوان می‌باشند که به سرعت به جایگاه‌های عفونت و آسیب بافتی، مکانی که آنها اعمال فاگوسیتی و کشتن میکروبی را انجام می‌دهند، فرا خوانده می‌شوند.

- ماکروفاژهای مقیم بافتی، سلول‌های نگهبانی هستند که میکروب‌ها را تشخیص داده و سیستم ایمنی را از وجود آنها آگاه می‌کنند و ممکن است اعمال تخصصی دیگری در بافت‌های مختلف مانند ریه، طحال و کبد، انجام دهند.
- مونوسیت‌ها فاگوسیت‌های در گردشی هستند که به محل‌های عفونت و آسیب بافتی فراخوانده می‌شوند، در آنجا آنها به سرعت به ماکروفاژها تمایز می‌یابند، ماکروفاژهای حاصل میکروب‌ها و سلول‌های مردهٔ میزبان را می‌بلعند و می‌کشند و سایتوکاین‌ها و کموکاین‌هایی ترشح می‌کنند که منجر به فراخوانی لکوسیت‌ها از گردش خون و آغاز ترمیم بافت‌ها آسیب دیده می‌گردند.
- سلول‌های دندریتیک، سلول‌های مشتق از مغز استخوان با زوائد سیتوپلاسمی گسترش یافتهٔ بسیار هستند که در اغلب بافت‌های بدن حضور دارند و به عنوان سلول‌های نگهبان ذاتی و به عنوان APCهایی که به صورت منحصر به فرد قادر به فعال‌سازی لنفوسیت‌های T بکر هستند، عمل می‌کنند. زیررده‌های مختلفی از DC با عملکردهای مختلف در ایمنی ذاتی و آداپتیو وجود دارند.
- سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILCs)، سلول‌های ترشح کنندهٔ سایتوکاین سیستم ایمنی ذاتی با مورفولوژی شبه لنفوسیت هستند. آنها اعمال مشابهی با سلول‌های T مجری $CD4^+$ یا $CD8^+$ انجام می‌دهند. ILCها که شامل سلول‌های کشنده طبیعی می‌باشند، پذیرنده‌های آنتی‌ژنی توزیع شده به شکل کلونال و بسیار متنوع را بارز نمی‌کنند.
- لنفوسیت‌های B و T پذیرنده‌های آنتی‌ژنی اختصاصی و با تنوع بالا را عرضه می‌کنند و سلول‌های مسئول ویژگی و خاطرهٔ پاسخ‌های ایمنی آداپتیو هستند.
- لنفوسیت‌های B و T هر دو از یک پیش‌ساز مشترک در مغز استخوان منشأ می‌گیرند. تکامل سلول B در مغز استخوان پیش می‌رود، در حالی که پیش‌سازهای سلول T به تیموس مهاجرت می‌کنند و در آنجا بالغ می‌شوند. بعد از بلوغ، سلول‌های B و T مغز استخوان و تیموس را ترک می‌کنند و وارد گردش خون می‌شوند و در اندام‌های لنفاوی محیطی ساکن می‌شوند.
- سلول‌های B و T بکر، لنفوسیت‌های بالغی هستند که قبلاً توسط آنتی‌ژن تحریک نشده‌اند. هنگامی که این سلول‌ها با آنتی‌ژن برخورد می‌کنند، تکثیر شده و به لنفوسیت‌های مجری تمایز می‌یابند که در پاسخ‌های ایمنی حفاظتی ایفای نقش می‌کنند. لنفوسیت‌های B مجری، پلاسماسل‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی هستند. سلول‌های T مجری شامل سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ ترشح‌کنندهٔ سایتوکاین و CTLهای $CD8^+$ می‌باشند.
- تعدادی از اخلاف لنفوسیت‌های B و T فعال‌شده با آنتی‌ژن به سلول‌های خاطره‌ای تمایز می‌یابند که برای مدت زمان طولانی در حالت خاموش زنده می‌مانند. این سلول‌های خاطره‌ای مسئول پاسخ‌های سریع و تقویت شده در برابر برخوردهای بعدی با آنتی‌ژن هستند.
- اعضای سیستم ایمنی را می‌توان به اعضای اولیه یا لنفاوی زایا (مغز استخوان و تیموس) که محل بلوغ لنفوسیت‌ها هستند، و اعضای لنفاوی ثانویه یا محیطی (طحال، گره‌های لنفی و سیستم ایمنی مخاطی و پوستی) که محل فعال‌شدن لنفوسیت‌ها توسط آنتی‌ژن‌ها می‌باشند، تقسیم کرد.
- مغز استخوان شامل سلول‌های بنیادی برای تمام سلول‌های خون از جمله لنفوسیت‌ها می‌باشد و در واقع جایگاه بلوغ تمام انواع سلول‌ها به غیر از سلول‌های T می‌باشد که در تیموس بالغ می‌شوند.
- مایع خارج سلولی (لنف) به طور دائم از بافت‌ها از طریق عروق لنفاتیک درناژ می‌شود و به گره‌های لنفی و در نهایت خون می‌ریزد. آنتی‌ژن‌های میکروبی در شکل محلول و درون DCها در لنف به گره‌های لنفی حمل می‌شوند و در این مکان توسط لنفوسیت‌ها شناسایی می‌شوند.
- گره‌های لنفی، اندام‌های لنفاوی ثانویه کپسول‌دار می‌باشند که سراسر بدن در امتداد عروق لنفاتیک قرار دارند و جایگاهی می‌باشند که سلول‌های B و T بکر به آنتی‌ژن‌های جمع‌آوری شده از بافت‌های محیطی توسط

لنف پاسخ می‌دهند.

- طحال یک اندام کپسول‌دار در حفرهٔ شکم می‌باشد و جایگاهی است که سلول‌های خونی پیر یا اپسونیزه شده از گردش خون برداشته می‌شوند و در آنجا لنفوسیت‌ها به آنتی‌ژن‌های حمل شده در خون پاسخ می‌دهند.
- هم گره‌های لنفی و هم پولپ سفید طحال به نواحی سلول B (فولیکول‌ها) و نواحی سلول T سازماندهی شده‌اند. نواحی سلول T جایگاه‌های استقرار DCهای بالغ نیز می‌باشند که در واقع سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن تخصص‌یافته برای فعال‌شدن سلول‌های T بکر هستند.
- سلول‌های رتیکولار فیبروبلاستی میوفیبروبلاست‌های تخصص یافته‌ای هستند که در اندام‌های لنفاوی ثانویه یافت می‌شوند. این سلول‌ها برای سازمان‌یابی و عملکرد این اندام‌ها ضروری هستند. FRC ها کموکاین تولید می‌کنند و مجاری FRC را تشکیل می‌دهند و هر دوی این عملکردها برای حرکت جهت‌دار لنفوسیت‌ها و DCها درون اندام‌ها و جدایی سلول‌های B و T لازم هستند. سلول‌های دندریتیک فولیکولار با FRCها مرتبط هستند و برای ساختار و عملکرد فولیکول سلول B مورد نیاز است.
- تکامل بافت‌های لنفاوی ثانویه به سایتوکاین‌ها و سلول‌های القاگر بافت لنفاوی وابسته است.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Cells of the Immune System

Amon L, Lehmann CHK, Heger L, et al. The ontogenetic path of human dendritic cells. *Mol Immunol.* 2020;120:122–129.

*Cooper MD, Raymond DA, Peterson RD, et al. The functions of the thymus system and the bursa system in the chicken. *J Exp Med.* 1966;123:75–106; and Miller JF. Immunological function of the thymus. *Lancet.* 1961;2:748–749 *(The discoveries that T and B cell lineages are respectively responsible for cell-mediated and humoral immunity.)*

Eisenbarth SC. Dendritic cell subsets in T cell programming: location dictates function. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:89–103.

Fan X, Rudensky AY. Hallmarks of tissue-resident lymphocytes. *Cell.* 2016;164:1198–1211.

Ginhoux F, Guilliams M. Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity.* 2016;44:439–449.

Guilliams M, Mildner A, Yona S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes. *Immunity.* 2018;49:595–613.

Guilliams M, Ginhoux F, Jakubzick C, et al. Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:571–578.

Hume DA, Irvine KM, Pridans C. The mononuclear phagocyte system: the relationship between monocytes and macrophages. *Trends Immunol.* 2019;40:98–112.

Lavin Y, Mortha A, Rahman A, Merad M. Regulation of macrophage development and function in peripheral tissues. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:731–744.

Lawrence SM, Corriden R, Nizet V. The ontogeny of a neutrophil: mechanisms of granulopoiesis and homeostasis. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2018;82: e00057-17.

Mildner A, Jung S. Development and function of dendritic cell subsets. *Immunity.* 2014;40:642–656.

Swiecki M, Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:471–485.

Tissues of the Immune System

Bronte V, Pittet MJ. The spleen in local and systemic regulation of immunity. *Immunity.* 2013;39:806–818.

Farley AM, Morris LX, Vroegindeweij E, et al. Dynamics of thymus organogenesis and colonization in early human development. *Development.* 2013;140:2015–2026.

Fletcher AL, Acton SE, Knoblich K. Lymph node fibroblastic reticular cells in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:350–361.

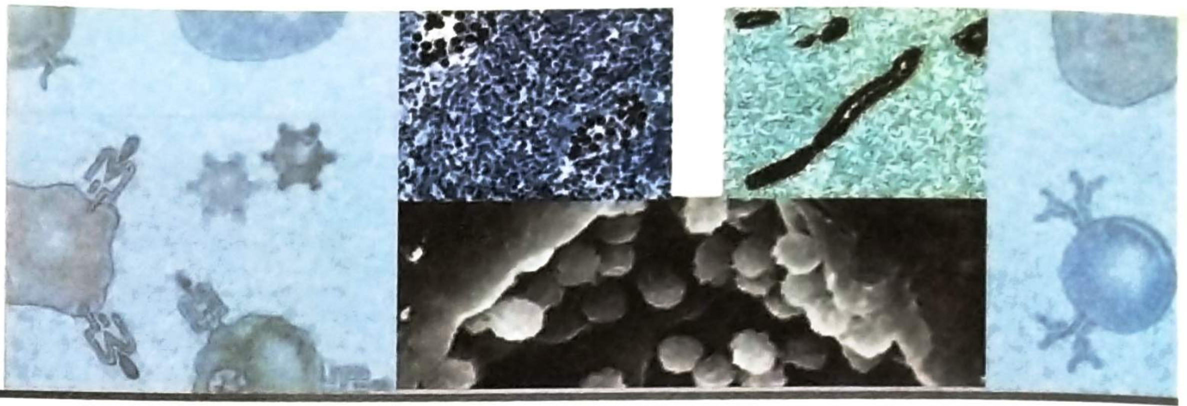
Grant SM, Lou M, Yao L, et al. The lymph node at a glance: how spatial organization optimizes the immune response. *J Cell Sci.* 2020;133:jcs241828.

Krishnamurty AT, Turley SJ. Lymph node stromal cells: cartographers of the immune system. *Nat Immunol.* 2020;21:369–380.

Lewis SM, Williams A, Eisenbarth SC. Structure and function of the immune system in the spleen. *Sci Immunol.* 2019;4: eaau6085.

Petrova TV, Koh GY. Organ-specific lymphatic vasculature: from development to pathophysiology. *J Exp Med.* 2018;215:35–49.

فصل ۳



گردش لکوسیتی و مهاجرت به بافت‌ها

یک خصوصیت منحصر به فرد سیستم ایمنی که آن را از سایر سیستم‌های فیزیولوژیک در بدن متمایز می‌کند، حرکت مداوم و بسیار تنظیم شده اجزای سلولی اصلی آن از طریق خون به بافت‌ها و اغلب، بازگشت آنها به سمت خون است. این حرکت، سه عملکرد اصلی را انجام می‌دهد (شکل ۱-۳):

- تحویل لکوسیت‌های رده میلوئید (عمدتاً نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها) از گردش خون به محل‌های بافتی عفونت یا آسیب‌دیده، جایی که سلول‌ها اعمال محافظتی خود را برای حذف پاتوژن‌های عفونی، پاکسازی بافت‌های مرده و ترمیم آسیب انجام می‌دهند.
- تحویل لنفوسیت‌ها از مناطق بلوغ آنها (مغز استخوان یا تیموس) به اندام‌های لنفاوی ثانویه، جایی که آنها آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند و به لنفوسیت‌های اجرایی تمایز می‌یابند.
- تحویل لنفوسیت‌های اجرایی از اندام‌های لنفاوی ثانویه که در آنها تولید شده‌اند به محل‌های عفونت در هر بافت یعنی جایی که اعمال حفاظتی خود را انجام می‌دهند.

از آنجایی که سلول‌های سیستم ایمنی می‌توانند در سراسر بدن منتشر گردند گاهی ممکن است پاسخ ایمنی در یک نقطه آغاز اما در محلی دوردست فعال گردد. به بیان دیگر، پاسخ ایمنی به دو فرم موضعی و سیستمیک وجود دارد. مهاجرت یک لکوسیت به خارج از خون و به داخل یک

بافت خاص یا یک منطقه عفونت یا آسیب، اغلب **لانه گزینی** لکوسیتی (leukocyte homing) نامیده می‌شود و فرآیند کلی حرکت لکوسیت از خون به بافت‌ها **مهاجرت** (migration) یا **فراخوانی** (ricruitment) نامیده می‌شود. توانایی لنفوسیت‌ها در لانه گزینی مکرر در اندام‌های لنفاوی ثانویه، که به طور موقت در آنجا ساکن می‌شوند، و بازگشت به خون **بازگردش** (recirculation) نامیده می‌شود. فراخوانی لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسما از خون به مناطق عفونت و آسیب بافتی یک جزء مهم از فرآیند **التهاب** (inflamation) می‌باشد. التهاب با شناسایی میکروب‌ها و بافت‌های مرده در پاسخ‌های ایمنی ذاتی آغاز می‌شود و در خلال پاسخ‌های ایمنی آداپتیو سامان می‌یابد و طولانی می‌شود. پاسخ التهابی، سلول‌ها و مولکول‌های دفاعی میزبان را به مناطقی که در آنها عوامل آزاردهنده نیاز به مقابله دارند، تحویل می‌دهد. همین فرآیند مسئول ایجاد آسیب بافتی است و عامل زمینه‌ای بسیاری از بیماری‌های مهم است. ما به التهاب در زمینه ایمنی ذاتی در فصل ۴ و در بحث بیماری‌های التهابی در فصل ۱۹ باز خواهیم گشت.

مروری بر مهاجرت لکوسیتی

لانه گزینی و فراخوانی لکوسیتی به هر بافت به وسیلهٔ چند اصل مشترک کنترل می‌شوند.

- لنفوسیت‌های بکر به طور پیوسته عمدتاً به بافت‌های لنفوئیدی ثانویه مهاجرت می‌کنند، در حالی که لنفوسیت‌هایی که قبلاً توسط آنتی‌ژن فعال شده‌اند (مانند لنفوسیت‌های اجرایی) و همچنین لکوسیت‌های میلوئیدی ترجیحاً به بافت‌هایی که در آنها عفونت یا آسیبی وجود دارد، لانه گزینی می‌کنند. لنفوسیت‌های خاطره به اندام‌های لنفاوی، بافت‌های مخاطی، پوست و دیگر بافت‌ها مهاجرت می‌کنند.
- فراخوانی و لانه گزینی لکوسیت به چسبندگی گذرای لکوسیت‌ها به اندوتلیال پوشاننده عروق خونی وابسته است، فرآیندی که در آن مولکول‌های روی سطوح لکوسیت‌ها (مولکول‌های چسبان و پذیرنده‌های کموکاینی) و سلول‌های اندوتلیال (مولکول‌های چسبان و کموکاین‌ها) نقش دارند.
- سلول‌های اندوتلیال در مناطق عفونت و آسیب بافتی توسط سایتوکاین‌های ترشح شده از سلول‌های نگهبان (sentinel) در بافت (شامل سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و ماست‌سل‌ها) فعال می‌شوند که باعث القای افزایش بروز مولکول‌های چسبندگی و کموکاین‌ها می‌شود. فعال‌شدن اندوتلیال منجر به افزایش چسبندگی سلول‌های اندوتلیال برای لکوسیت‌های میلوئیدی و لنفوسیت‌های فعال شده در گردش می‌گردد.
- از آنجاکه میکروب‌ها و نسوج نکروزی بروز مولکول‌هایی را که واسطه چسبندگی لکوسیت - آندوتلیال هستند در موضع عفونت یا آسیب تحریک می‌نمایند، لکوسیت‌های مجری هر زمان و هر کجاکه نیاز هست از طریق آندوتلیوم مهاجرت می‌کنند.

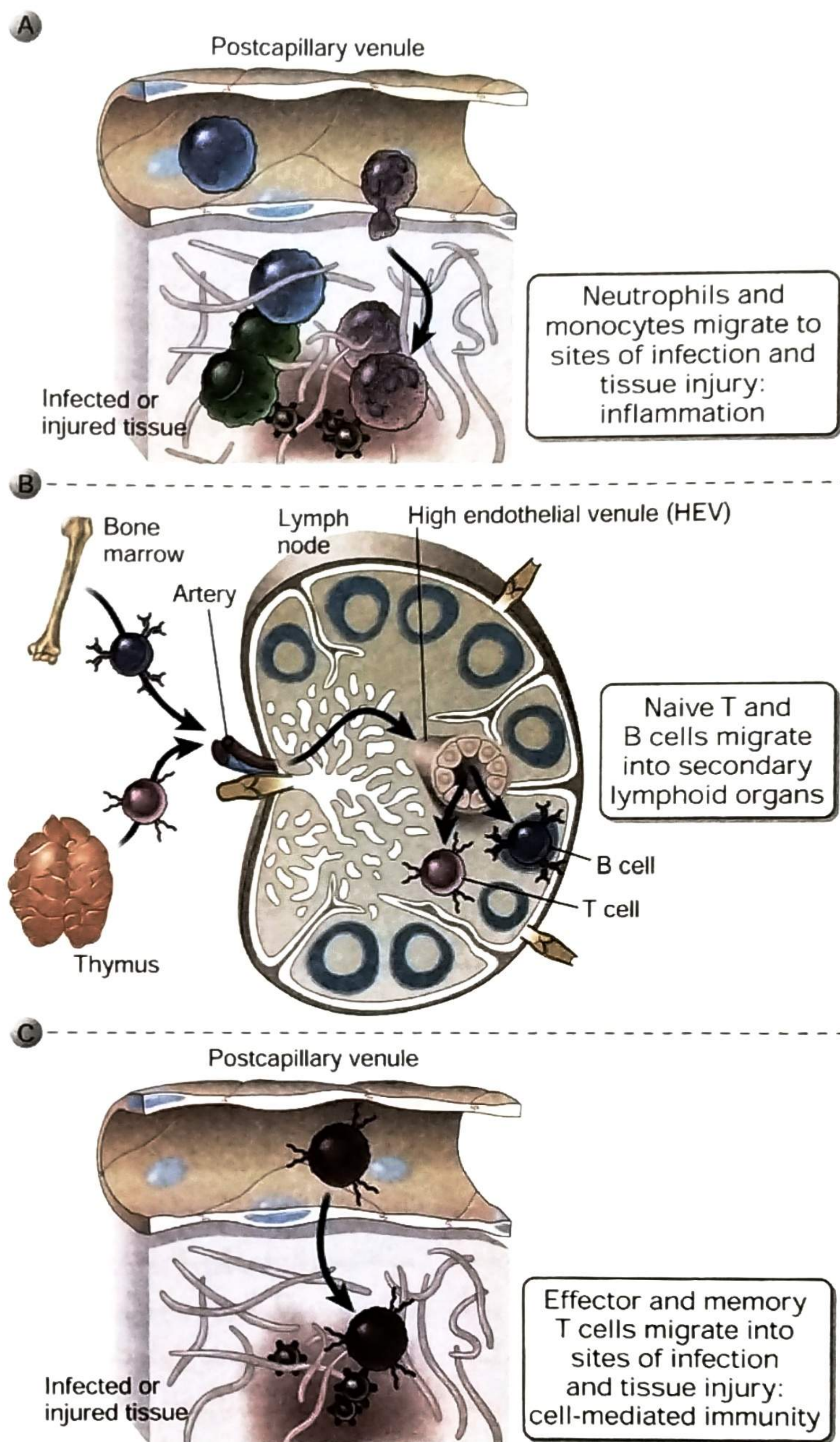
یک فرآیند پایه مشابه برای لانه گزینی انواع مختلف لکوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های بکر و اجرایی) به انواع مختلف بافت‌ها (اندام‌های لنفاوی ثانویه، بافت‌های عفونی) اتفاق می‌افتد، اگرچه کموکاین‌ها و مولکول‌های چسبان اختصاصی متنوع هستند به صورتی که منجر به الگوهای مهاجرتی مجزا برای انواع مختلف سلول‌ها می‌شوند. قبل از توصیف فرآیند، ما خصوصیات و اعمال مولکول‌های چسبان و کموکاین‌هایی که در فراخوانی لکوسیتی درگیر هستند را مورد بحث قرار خواهیم داد.

مولکول‌های چسبان روی لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال دخیل در فراخوانی لکوسیتی

چسبیدن لکوسیت‌های در گردش به سلول‌های اندوتلیال عروقی توسط دو کلاس از مولکول‌ها به نام سلکتین‌ها و اینتگرین‌ها و لیگاندهای آنها انجام می‌شود. بروز این مولکول‌ها بین انواع مختلف لکوسیت‌ها و در عروق خونی مناطق مختلف متفاوت است.

سلکتین‌ها و لیگاندهای سلکتین‌ها

سلکتین‌ها، مولکول‌های چسبان متصل شونده به کربوهیدرات در غشاء پلاسمایی هستند که مرحله اولیه، چسبندگی با میل پیوندی کم لکوسیت‌های در گردش به



شکل ۱-۳. عملکردهای اصلی که توسط مهاجرت لکوسیتی از خون به بافت‌ها انجام می‌شود. A. نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌هایی که در مغز استخوان ایجاد می‌شوند در خون گردش می‌کنند و به مناطق بافتی عفونت و آسیب، فراخوانی می‌شوند، جایی که پاتوژن‌های عفونی را حذف می‌کنند، بافت‌های مرده را پاکسازی می‌کنند و آسیب را ترمیم می‌نمایند. **B.** لنفوسیت‌های بکر که در مغز استخوان یا تیموس ایجاد می‌شوند به اندام‌های لنفاوی ثانویه همانند گره‌های لنفی (یا طحال که نشان داده نشده است) لانه‌گزینی می‌کنند، جایی که توسط آنتی‌ژن‌ها فعال می‌شوند و به لنفوسیت‌های اجرایی تمایز می‌یابند. **C.** لنفوسیت‌های اجرایی که در اندام‌های لنفاوی ثانویه ایجاد می‌شوند به مناطق بافتی عفونی مهاجرت می‌کنند، جایی که در دفاع میکروبی شرکت می‌نمایند. لنفوسیت‌های خاطره (نشان داده نشده است) از میان اندام‌های لنفاوی ثانویه و بافت سالم یا عفونی مهاجرت می‌کنند.

شده در حین انعقاد خون، به سرعت در سطح لومینال سلول منتشر می‌گردد. E-selectin در عرض ۱ تا ۲ ساعت در پاسخ به سایتوکاین‌های اینترلوکین ـ ۱ (IL-1) و فاکتور نکروز توموری (TNF) که توسط سلول‌های sentinel (نگهبان) بافت (DCها و ماکروفاژها) در پاسخ به عفونت تولید می‌شوند، ساخته شده و بر سطح سلول اندوتلیال بارز می‌شود. فرآورده‌های میکروبی همانند لیپوپلی‌ساکارید (LPS) همچنین بیان E-selectin را بر سطح سلول‌های اندوتلیال تحریک می‌کنند. در مورد IL-1، TNF و LPS در بحث التهاب در فصل ۴ بحث خواهیم نمود.

لیگاندهای سطح لکوسیت‌ها که به E-selectin و P-selectin روی سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شوند، گروه‌های کربوهیدراتی سیالیله شدهٔ پیچیده‌ای هستند که با خانواده lewis X یا lewis A مولکول‌های گروه خونی مرتبط می‌باشند. این ساختارهای شیمیایی روی گلیکوپروتئین‌های سطوح مختلف گرانولوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و برخی سلول‌های T خاطره یا اجرایی فعال شده حضور دارند. نمونه‌ای که در این گروه بهتر از بقیه شناخته شده است، تتراساکارید سیالیل لوئیس X (sLeX) می‌باشد (این ساختار در ابتدا به عنوان یک آنتی‌ژن بر روی گلبول‌های قرمز خون در مطالعه‌ای که بر روی افراد مشابه از نظر ژنتیکی انجام پذیرفت، در خانواده‌ای به نام لوئیس شناسایی شد). یک گلیکوپروتئین غشاء لکوسیتی به نام لیگاند ۱ گلیکوپروتئین P-selectin (PSGL-1) پس از ترجمه تغییر می‌یابد تا سیالیل لوئیس X را که مهم‌ترین لیگاند کربوهیدراتی سلکتین P است عرضه نماید. مولکول‌های مختلف متعددی می‌توانند لیگاندهای کربوهیدراتی را برای E-selectin عرضه نمایند که شامل گلیکوپروتئین‌های PSGL-1 و لیگاند E-selectin1 و برخی گلیکولیپیدها می‌باشند.

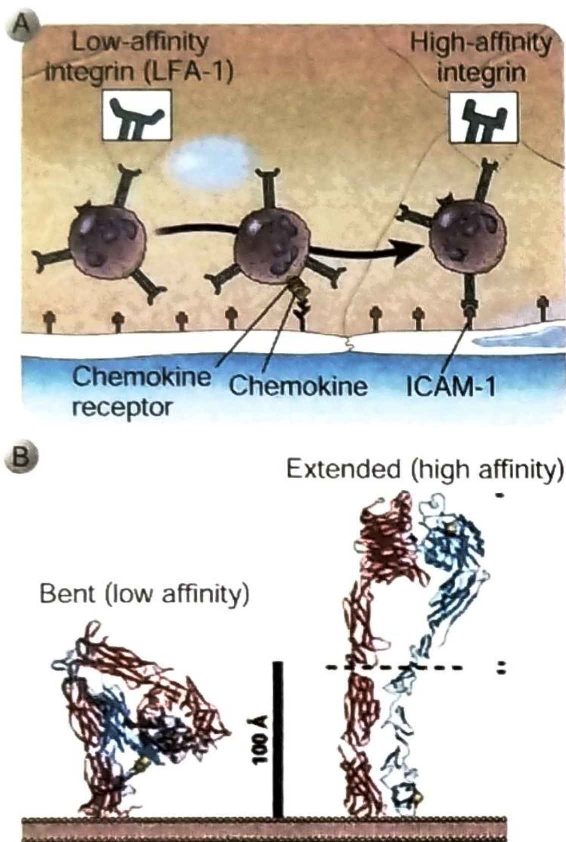
selectin سوم، به نام **L-selectin** (CD62L) بر سطح لکوسیت‌ها و نه سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شود. لیگاندهای L-selectin، سیالوموسین‌هایی هستند که روی سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شوند و بروز آنها با فعال‌سازی سایتوکاینی سلول‌ها افزایش می‌یابد. یک شاخص شناسایی اصلی موجود بر روی این سیالوموسین‌ها که باعث اتصال L-selectin به آنها می‌شود، سیالیل ۶ سولفولوئیس X (sialyl 6-sulfo lewis X) است. بیان این لیگاند بر سطح سلول‌های اندوتلیال تحت اثر IL-1، TNF و سایر سایتوکاین‌های التهابی افزایش می‌یابد لذا L-selectin روی نوتروفیل‌ها، چسبیدن این سلول‌ها را به سلول‌های اندوتلیال در محل‌های التهاب افزایش می‌دهد. در ایمنی آداپتیو، L-selectin برای لنفوسیت‌های T و B بکر جهت لانه گزینی به گره‌های لنفی از طریق رگ‌های خونی تخصص یافته به نام **وریدچه‌های اندوتلیال بلند** (high endothelial venules) اهمیت دارد. لیگاندهای سیالوموسینی روی HEV که به L-selectin روی لنفوسیت‌های بکر متصل می‌شوند مجموعاً ادرسین‌های گره محیطی (PNAd) نامیده می‌شوند. لکوسیت‌هایی که L-selectin و لیگاندهای کربوهیدراتی برای P-selectin و E-selectin را در سر میکروویلی‌های خود بارز می‌کنند، واکنش‌های متقابل با مولکول‌های روی سطح سلول اندوتلیالی را تسهیل می‌نمایند.

اینتگرین‌ها و لیگاندهای اینتگرین

اینتگرین‌ها، پروتئین‌های سطح سلولی هستند که چسبندگی سلول‌ها به سایر سلول‌ها یا به ماتریکس خارج سلولی را از طریق اتصال متقابل اختصاصی با انواع لیگاندها انجام می‌دهند. بیش از ۳۰ اینتگرین مختلف وجود دارد، تمامی آنها هترودایمر بوده و شامل یکی از بیش از ۱۵ نوع زنجیره‌های α و یکی از ۷ نوع زنجیره‌های β را دارند. سرهای کروی خارج سلولی هر دو زنجیره در اتصال به لیگاند شرکت می‌کنند. دومین‌های سیتوپلاسمی اینتگرین‌ها با اجزاء اسکلت سلولی (شامل وینکولین، تالین، اکتین، اکتینین-α و تروپومیوزین) واکنش متقابل می‌دهند. نام اینتگرین برای این خانواده پروتئینی از این ایده مشتق شده است که آنها سیگنال‌های تولید شده پس از اتصال به لیگاندهای خارج سلولی را با حرکت وابسته به اسکلت سلولی، تغییر شکل و پاسخ‌های فاگوسیتیک هماهنگ را درهم آمیخته integrate می‌کنند. اگرچه تمرکز ما روی اعمال چسبندگی لکوسیتی اینتگرین‌هاست این مولکول‌ها عملکردهای بیولوژیکی بیشتری نظیر چسبندگی، تکثیر و تمایز سلول‌های اپی‌تلیال و چسبنگی و تجمع پلاکت‌ها حین انعقاد خون، دارند. سایتوکاین‌های التهابی و سایر سیگنال‌ها منجر به افزایش بیان لیگاندهای اینتگرین بر سطح سلول‌های اندوتلیال و نیز افزایش میل اتصالی اینتگرین‌های سطح لکوسیت‌ها شده،

لذا باعث افزایش چسبیدن لکوسیت‌ها به اندوتلیوم در محل‌های التهاب می‌گردند.

در سیستم ایمنی، مهمترین اینتگرین‌ها، دو اینتگرین هستند که در سلول‌های میلوئیدی و لکوسیت‌ها بروز می‌یابند، **LFA-1** (leukocyte function-associated antigen 1 به طور دقیق‌تر $\beta_2\alpha_L$ یا CD11aCD18) و **VLA-4** (very late antigen 4 یا $\beta_1\alpha_4$ یا CD49dCD29) نام دارند (جدول ۱-۳ را ببینید). یک لیگاند مهم برای LFA-1، مولکول چسبان داخل سلولی ۱ (intercellular adhesion molecule-1، **ICAM-1**، CD54) است که یک گلیکوپروتئین غشایی بارز شده روی سلول‌های اندوتلیال فعال شده توسط سایتوکاین و روی انواع دیگر سلول‌ها است که شامل لنفوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها و اکثر سلول‌های اپی‌تلیالی می‌باشند. قسمت خارج سلولی ICAM-1 از دومین‌های حلقوی به نام دومین‌های ایمونوگلبولین (Ig) تشکیل شده است که از لحاظ توالی و خصوصیات ساختار با دومین‌های یافت شده در مولکول‌های ایمونوگلبولین (Ig) تشابه دارند. بسیاری از پروتئین‌ها در سیستم ایمنی حاوی دومین‌های Ig هستند و به خانواده بزرگ Ig superfamily تعلق دارند (فصل ۹ را ببینید). اتصال LFA-1 به **ICAM-1** برای واکنش‌های متقابل اندوتلیال ـ لکوسیت (که بعداً بحث می‌شود) و واکنش‌های متقابل سلول T با سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (فصل ۶ را ببینید) مهم است. دو لیگاند دیگر خانواده بزرگ Ig برای LFA-1، ICAM-2 که روی سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شود و ICAM3 که روی لنفوسیت‌ها بارز می‌شوند، هستند. VLA-4 به مولکول ۱ چسبان سلول عروقی (vascular cell adhesion molecule 1- **VCAM-1**، CD106) که یک پروتئین خانواده بزرگ Ig بوده و روی سلول‌های اندوتلیال فعال شده در اثر سایتوکاین‌ها، در برخی از بافت‌ها بارز می‌شود، متصل می‌گردد. سایر اینتگرین‌ها نیز نقش‌هایی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو بازی می‌کنند. برای مثال **MAC1** ($\beta_2\alpha$M CD11bCD18) یا پذیرندهٔ کمپلمان ۳ [CR3]) روی مونوسیت‌های در گردش به ICAM-1 متصل می‌شود و چسبندگی به اندوتلیوم را میانجی‌گری می‌کند. Mac-1 همچنین به عنوان یک پذیرنده کمپلمان عمل می‌کند نظیر اینتگرین دیگری از



شکل ۲-۳. فعال‌شدن اینتگرین. A. اینتگرین‌ها روی لکوسیت‌های خونی معمولاً در حالت با میل پیوندی کم هستند. اگر یک لکوسیت در نزدیک یک سلول اندوتلیال قرار گیرد همانند وقتی که حرکت وابسته به سلکتین لکوسیت‌ها روی سلول‌های اندوتلیال رخ می‌دهد، کموکاین‌هایی که روی سطح اندوتلیال بارز می‌شوند می‌توانند به پذیرنده‌های کموکاینی روی لکوسیت‌ها متصل شوند. سپس سیگنال‌رسانی پذیرنده کموکاینی اتفاق می‌افتد که اینتگرین‌های لکوسیتی را فعال می‌سازد و میل پیوندی آنها را برای لیگاندهای آنها روی سلول‌های اندوتلیال افزایش می‌دهد. **B.** دیاگرام‌های روبانی روی اشکال خم شده و گسترش یافته یک اینتگرین لکوسیتی نمایش داده شده‌اند که مربوط به وضعیت‌های با میل پیوندی کم و بالا به ترتیب می‌باشند.

خانوادهٔ β_2 که به نام CD11cCD18 ($\alpha_x\beta_2$ پذیرنده کمپلمان ۴ [CR4]) شناخته می‌شود؛ هر دو به ذرات اپسونیزه شده با محصولی از فعال‌شدن کمپلمان به نام قطعهٔ C3b غیرفعال شده (iC3b) متصل می‌شوند (در فصل‌های ۴ و ۱۳ بحث شده است) و بنابراین فاگوسیتوز میکروب‌ها را افزایش می‌دهد. CD11cCD18 عمدتاً بر روی DCها بارز می‌شوند اما روی سایر سلول‌های میلوئیدی و سلول‌های B فعال نیز

جدول ۲-۳. کموکاین‌ها و پذیرنده‌های کموکاینی انتخاب شده

کموکاین	نام اصلی	پذیرنده کموکاین	عملکرد اصلی
کموکاین‌ها CC	MCP-1	CCR2	فراخوانی مختلط لکوسیتی
CCL2			
CCL3	MIP-1α	CCR1, CCR5	فراخوانی مختلط لکوسیتی
CCL4	MIP-1β	CCR5	فراخوانی سلول T، سلول دندریتیک، مونوسیت و NK؛ کمک‌پذیرنده HIV
CCL5	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5	فراخوانی مختلط لکوسیتی
CCL11	Eotaxin	CCR3	فراخوانی ائوزینوفیل، بازوفیل و Th2
CCL17	TARC	CCR4	فراخوانی سلول T
CCL19	MIP-β/ELC	CCR7	مهاجرت سلول T و سلول دندریتیک به مناطق پارافولیکولار گره‌های لنفی
CCL21	SLC	CCR7	مهاجرت سلول T و سلول دندریتیک به مناطق پارافولیکولار گره‌های لنفی
CCL22	MDC	CCR4	فراخوانی سلول T و NK
CCL25	TECK	CCR9	فراخوانی لنفوسیت به روده
CCL27	CTACK	CCR10	فراخوانی سلول T به پوست
کموکاین‌های CXC			
CxCL1	GROα	CXCR2	فراخوانی نوتروفیل
CXCL8	IL-8	CXCR1, CXCR2	فراخوانی نوتروفیل
CXCL9	Mig	CXCR3	فراخوانی سلول T اجرایی
CXCL10	IP-10	CXCR3	فراخوانی سلول T اجرایی
CXCL12	SDF-1	CXCR4	مهاجرت سلول‌های B و T به گره لنفی و مهاجرت پلاسماسل به مغز استخوان
CXCL13	BCA-1	CXCR5	مهاجرت سلول B به گره‌های لنفی و فولیکول‌ها، مهاجرت سلول T یاریگر فولیکولار به فولیکول‌ها
کموکاین‌های C			
XCL1	لنفوتاکتین	XCR1	فراخوانی سلول T و سلول NK
کموکاین‌های CX_3C			
CX_3CL1	فراکتالکین fractalkine	CX_3CR1	فراخوانی سلول T، سلول NK و مونوسیت

می‌توانند بارز گردند. بروز این اینتگرین به DCها کمک می‌کند تا سلول‌های آپوپتوتیک را ببلعند. اینتگرین $\alpha_4\beta_7$ روی لنفوسیت‌های لانه‌گزین در مخاط بارز شده و به پروتئین اندوتلیال MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhision molecule-1) متصل می‌شود. $\alpha_E\beta_7$ (CD103) یک اینتگرین است که به مولکول چسبان اپی‌تلیالی به نام E-cadherin متصل می‌شود. $\alpha_E B_7$ روی زیررده‌ای از سلول‌های T و DC یافت شده در لایه‌های اپیتلیال مخاط بارز می‌شود.

اینتگرین‌ها به سرعت میل اتصالی به لیگاند خود را

در پاسخ به سیگنال‌های داخل سلولی افزایش می‌دهند این روند در تمام لکوسیت‌ها با واسطهٔ اتصال کموکاین به رسپتورش و در سلول‌های T با واسطهٔ اتصال آنتی‌ژن به رسپتور آنتی‌ژنی رخ می‌دهد. درگیرشدن پذیرنده کموکاینی و پذیرنده آنتی‌ژنی در سلول‌ها، مسیرهای سیگنال‌رسانی را آغاز می‌کند (با جزئیات بیشتر در فصل ۷ توضیح داده می‌شوند) که منجر به همراهی پروتئین‌های کوچک GTPase خانواده RAP و پروتئین‌های واکنش‌دهنده با اسکلت سلولی با دم‌های سیتوپلاسمی پروتئین‌های اینتگرین می‌شوند. این موضوع باعث تغییرات فضایی در دومین‌های خارج سلولی اینتگرین‌ها شده که منجر به افزایش میل پیوندی می‌گردد (شکل ۲-۳). در حالتی که میل پیوندی کم است، ساقه‌های دومین‌های خارج سلولی هر زیرواحد اینتگرین به جلو خم شده و سرهای کروی اتصال‌یابنده به لیگاند به غشاء نزدیک می‌شوند. در پاسخ به تغییرات دم سیتوپلاسمی، ساقه‌ها گسترش می‌یابند به طوری که سرهای کروی از غشاء دور شده و در وضعیتی قرار می‌گیرند که به صورت مؤثرتری با لیگاندهای خود وارد واکنش شوند. فرآیندی که سیگنال‌های داخل سلولی در پاسخ به کموکاین‌ها یا آنتی‌ژن تولید شده باعث تغییر عملکردهای اتصالی دومن خارج سلولی اینتگرین‌ها می‌شود سیگنالینگ داخل به خارج (inside-out signaling) نام دارد.

کموکاین‌ها همچنین تجمع اینتگرین‌ها را بر سطح لکوسیت‌ها القاء می‌نمایند. این موضوع باعث افزایش غلظت موضعی اینتگرین‌ها در محل‌های برهم‌کنش با سلول‌های اندوتلیال، جایی که کموکاین‌ها بارز شده‌اند می‌شود که منجر به افزایش قدرت اتصال (اویدیتی) اینتگرین با سلول‌های اندوتلیال می‌شود.

کموکاین‌ها و پذیرنده‌های کموکاینی

کموکاین‌ها یک خانواده بزرگ از سایتوکاین‌های هومولوگ از نظر ساختاری هستند که حرکت لکوسیتی را تحریک می‌کنند و مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به بافت‌ها را تنظیم می‌نمایند. کموکاین‌ها حرکت لکوسیت‌ها را در امتداد شیب غلظت پروتئین ترشح شده به سمت منبع ترشح کننده، پروسه‌ای که کموتاکسی (یا جذب شیمیایی) نام دارد، تحریک می‌کنند. نام کموکاین مخفف "سایتوکاین کموتاکتیک" است. ما قبلاً به نقش کموکاین‌ها در ساماندهی بافتهای لنفاوی در فصل ۲ اشاره کردیم و اکنون به خصوصیات کلی این خانواده از سایتوکاین‌ها و نقش‌های متعدد آنها را در ایمنی ذاتی و آداپتیو خواهیم پرداخت. جدول ۲-۳ خصوصیات اصلی برخی کموکاین‌ها و پذیرنده‌هایشان را خلاصه می‌کند.

ساختار، تولید و پذیرنده‌های کموکاینی

عمدهٔ کموکاین‌ها پلی‌پپتیدهای ۸ تا ۱۰ کیلودالتونی هستند که شامل دو حلقه دی‌سولفید داخلی و چهار ریشهٔ سیستئین که مسئول تشکیل ساختار سوم آنهاست، می‌باشند. ۴۷ کموکاین انسانی وجود دارد که در چهار خانواده براساس محل و تعداد دو عدد از واحدهای سیستئین حفاظت شده طبقه‌بندی می‌شوند. دو خانواده اصلی شامل کموکاین‌های CC (همچنین β نیز نام دارند) هستند که در آنها واحدهای سیستئین مجاور هم هستند و خانواده CXC (یا α) که در آنها این واحدها با یک آمینواسید دیگر از هم جدا می‌شوند. در انسان‌ها و موش‌ها، ژن‌های کد کنندهٔ اکثر CC یا CXC کموکاین‌ها روی دسته‌های مجزا در کروموزوم‌های متفاوت کد می‌شوند. تعداد کمی از کموکاین‌ها یک سیستئین منفرد (خانواده C) یا دو سیستئین جدا شده به وسیله سه اسید آمینه (CX_3C) دارند. دو نوع ساختمان متفاوت کموکاین CXC وجود دارد، برخی دارای سکانس‌های آمینواسیدی گلوتامیک اسید-لوسین-آرژنین (موتیف ELR نامیده می‌شود) قبل از اولین سیستئین در موتیف CXC می‌باشند و برخی دیگر فاقد موتیف ELR می‌باشند. کموکاین‌های CXC دارای موتیف ELR از مهاجرت نوتروفیل‌ها حمایت می‌کنند. دیگر کموکاین‌های CXC و CC بر روی مونوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها عمل می‌کنند. کموکاین‌ها در ابتدا براساس چگونگی شناخته‌شدن و پاسخ‌هایی که ایجاد می‌کردند نام‌گذاری می‌شدند، اما یک سیستم نام‌گذاری استاندارد براساس این که کموکاین‌ها به چه پذیرنده‌هایی متصل می‌شوند (جدول ۲-۳ را ببینید) مورد استفاده قرار گرفته است. کموکاین‌های CC را CCL_1 وابسته به CCL_{28} و کموکاین‌های CXC را $CXCL_1$ وابسته به $CXCL_{17}$ می‌نامند.

کموکاین‌ها از طریق واحدهای دی‌سا کارید تکرار شوندهٔ

N-استیل لاکتوز آمین سولفاته محکم به گلیکوز آمینوگلیکان متصل می‌شوند و در اینجا بسته به طول زنجیرهٔ تکرار شونده و الگوی سولفاته شدن‌شان مشخص می‌شوند. این گلیکوزآمینوگلیکان‌ها بر روی سطح سلول‌های اندوتلیال و یا در ماتریکس خارج عروقی، کموکاین‌های متصل به گیرندهٔ کموکاینی را که در سطح سلول‌های در حال مهاجرت بیان می‌شود، نشان می‌دهند.

کموکاین‌های زیرخانواده‌های CC و CXC توسط لکوسیت‌ها و انواع مختلف سلول‌های بافتی همانند سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اپی‌تلیال و فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژهای مقیم سایر سلول‌های استرومایی تولید می‌شوند. در بسیاری از این سلول‌ها، ترشح کموکاین‌ها با شناخت میکروب‌ها از طریق پذیرنده‌های سلولی مختلف سیستم ایمنی ذاتی القاء می‌شوند که در فصل ۴ بحث می‌شوند. علاوه بر این، سایتوکاین‌های التهابی، شامل TNF، IL-1 و IL-17، تولید کموکاین را القاء می‌نمایند. کموکاین‌های CC متعددی نیز توسط سلول‌های T فعال شده تولید می‌شوند که ارتباط بین ایمنی آداپتیو و فراخوانی لکوسیت‌های التهابی را برقرار می‌نمایند.

پذیرنده‌های کموکاین‌ها به خانواده بزرگ seven-transmembrane, guanosine triphosphate (GTP)- binding (G) protein-coupled receptor (GPCR) تعلق دارند. این پذیرنده‌ها پاسخ‌های داخل سلولی را از طریق پروتئین‌های G تری‌مریک آغاز می‌نمایند. تمام رسپتورهای کموکاینی مهاجرت سلول‌های ایمنی را از طریق به اشتراک‌گذاری موتیف سکانس آمینواسیدی (DRYLAIV) در انتهای سومین دومین غشاءگذر، که برای تعامل با پروتئین G نیاز است، میانجی‌گری می‌کنند. پروتئین‌های G، تغییرات اسکلت سلولی و پلی‌مریزاسیون فیلامان‌های اکتین و میوزین را تحریک می‌کنند که منجر به افزایش حرکت سلولی می‌شود. همان‌طور که قبلاً بحث شد این سیگنال‌ها همچنین میل پیوندی اینتگرین‌ها برای لیگاندهای آنها را افزایش می‌دهند.

ترکیب‌های متفاوت پذیرنده‌های کموکاینی بر روی انواع مختلف لکوسیت‌ها بارز می‌شوند که منجر به الگوهای مجزای مهاجرت لکوسیت‌ها می‌شوند. ۱۰ پذیرنده مجزا برای کموکاین‌های CC (که از CCR1 تا CCR10 نام‌گذاری شده‌اند)، ۷ تا برای کموکاین‌های CXC (از CXCR1 تا CXCR6 و CXCR8 نام‌گذاری شده‌اند) یکی برای کموکاین C (به نام XCR_1) و یکی برای CX_3CL1 (که CX_3CR1 نیز نامیده می‌شود) وجود دارند (جدول ۲-۳ را ببینید). پذیرنده‌های کموکاینی بر سطح تمامی لکوسیت‌ها بارز می‌شوند و بالاترین تعداد و تنوع روی سلول‌های T دیده می‌شود. پذیرنده‌ها، ویژگی همپوشانی برای کموکاین‌های هر خانواده نشان می‌دهند و الگوی بروز سلولی پذیرنده‌ها تعیین می‌کند که چه نوع سلولی به چه کموکاین‌هایی پاسخ دهند. پذیرنده‌های کموکاین خاص، مخصوصاً CCR5 و CXCR4، به عنوان کمک پذیرنده‌ها برای ورود ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) به درون سلول عمل می‌کنند (فصل ۲۱ را ببینید).

گروهی مجزا از رسپتورهای کموکاینی به نام رسپتورهای کموکاینی آتیپیکال (ACKRs) وجود دارند که در مسیرهای سیگنال‌رسانی پروتئین‌های G هترودایمر که باعث فعال‌شدن لکوسیت‌ها می‌شود مشارکت نمی‌کند اما به جای آن در مهار یا پایان دادن به پاسخ‌های کموکاین‌ها در سلول‌ها دخالت دارند. چهار ACKR انسانی وجود دارد که روی انواع مختلف سلول‌ها بارز شده و همگی به اکثر کموکاین‌های التهابی با میل اتصالی زیاد متصل می‌شوند. یک نوع ACKR خاص، ACKR1 یا DARC، بر روی اریتروسیت‌ها و نیز بر روی اندوتلیوم اختصاصی وریدهای پس‌مویرگی (محل مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به بافت‌ها) یافت شده است. سیگنال ACKRها از طریق یک مسیر وابسته به پروتئین تنظیم کنندهٔ پروتئین- G به نام بتا ارستین (β-arrestin) که به پذیرندهٔ کموکاینی متصل به کموکاین متصل می‌شود عمل کرده و باعث تحریک فرو بردن و تخریب این پذیرنده‌های کموکاینی می‌شود.

اعمال کموکاین‌ها

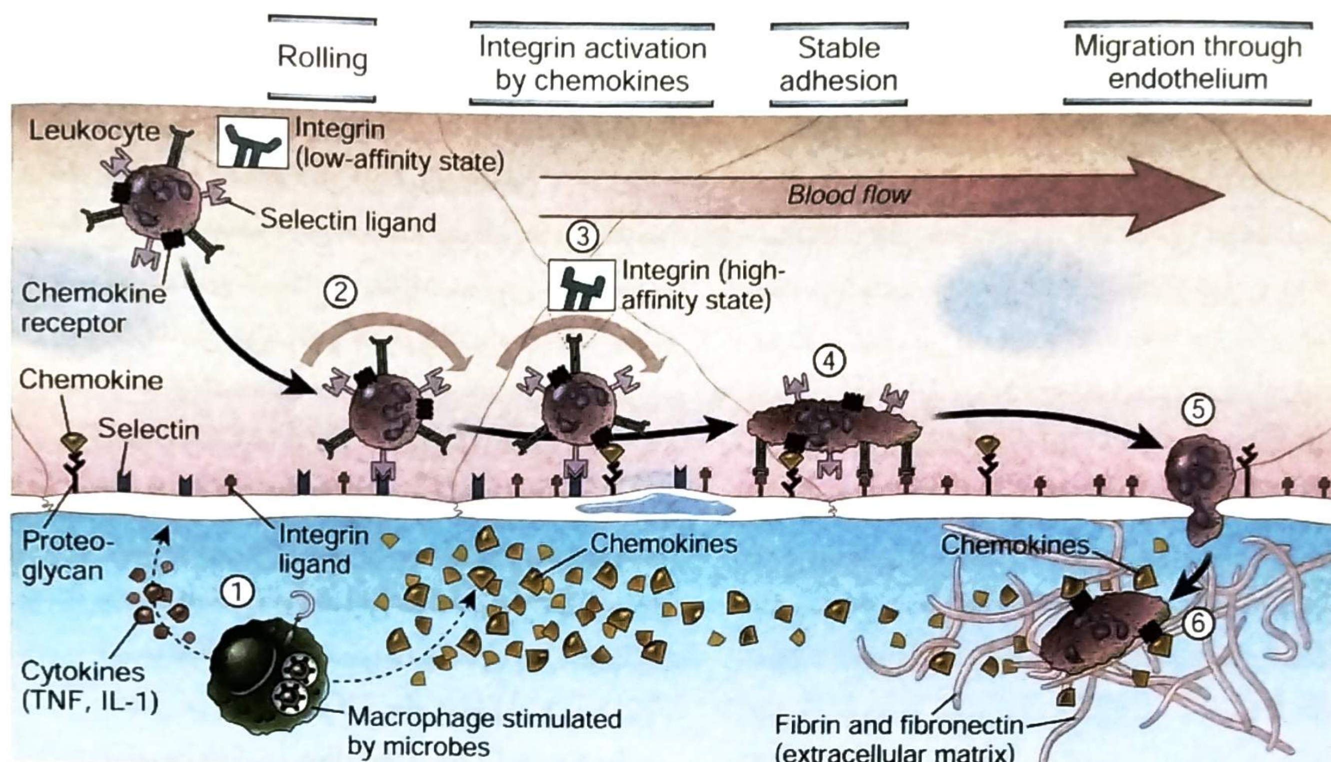
برخی کموکاین‌ها توسط سلول‌ها در پاسخ به محرک‌های خارجی تولید می‌شوند و در واکنش‌های التهابی درگیر می‌شوند. سایر کموکاین‌ها به طور دائم (constitutive) در بافت‌ها تولید می‌شوند و باعث حفظ پراکندگی سلول‌ها در این بافت‌ها نظیر لوکالیزه شدن سلول‌های T

و B درون اندام‌های لنفوئیدی می‌شوند.

- ***در واکنش‌های التهابی، کموکاین‌ها برای فراخوانی لکوسیت‌های در گردش از عروق خونی به مناطق خارج عروقی ضروری هستند.*** کموکاین‌های متفاوت به پذیرنده‌های کموکاینی بارز شده روی سلول‌های مختلف متصل می‌شوند و همراه با انواع مولکول‌های چسبان بارز شده، ماهیت ارتشاح التهابی را کنترل می‌کنند. کموکاین‌ها دو نقش در التهاب ایفا می‌کنند.
  - ***افزایش چسبندگی لکوسیت‌ها به اندوتلیوم.*** کموکاین‌های تولید شده در بافت‌ها به پروتئوگلیکان‌های هپاران سولفات روی سلول‌های اندوتلیالی پوشاننده وریدچه‌های پس مویرگی متصل می‌شوند. کموکاین‌های متصل شده، به این ترتیب به لکوسیت‌های در گردش که به سطوح اندوتلیال از طریق واکنش‌های متقابل مولکول‌های چسبان متصل شده‌اند، نمایانده می‌شوند. عرضه اندوتلیالی، یک غلظت بالای موضعی از کموکاین‌ها را فراهم می‌کند که آنها را قادر می‌سازد که به پذیرنده‌های کموکاینی روی لکوسیت‌ها متصل شوند. سیگنال‌های پذیرنده‌های کموکاینی منجر به افزایش میل پیوندی اینتگرین می‌شود، که نتیجه آن چسبندگی محکم لکوسیت بوده و این یک مرحله حیاتی برای مهاجرت لکوسیت‌ها به خارج از عروق خونی و درون بافت‌های خارج عروقی است.
  - ***مهاجرت لکوسیت‌ها از عروق خونی به جایگاه عفونت یا آسیب بافتی.*** کموکاین‌های تولید شده در بافت‌های خارج عروقی بر روی لکوسیت‌هایی که از میان اندوتلیوم مهاجرت کرده اثر گذاشته و آنها را از گردش خون خارج می‌کنند. لکوسیت‌ها به سمت سلول‌های آلوده و آسیب دیده، جایی که کموکاین‌ها تولید شده و در بیشترین غلظت خود می‌باشند، مهاجرت می‌کنند.
- ***کموکاین‌ها در تکامل اندام‌های لنفاوی دخالت دارند و حرکت لنفوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها را از طریق مناطق مختلف بافت‌های لنفاوی محیطی تنظیم می‌کنند.*** چون این کموکاین‌ها به صورت ترکیبی بارز می‌شوند و ساختار طبیعی بافت را حفظ می‌کنند، به عنوان یک روند هموستازی به آنها اشاره می‌شود. عملکرد کموکاین‌ها در ساماندهی آناتومیک بافت‌های لنفاوی در فصل ۲ مورد بحث قرار گرفته است. برخی سایتوکاین‌های هموستاتیک تحت برخی شرایط التهابی القاء می‌شوند و به مهاجرت لکوسیت‌ها از خون و ورود آنها به بافت کمک می‌کنند.
- ***کموکاین‌ها برای مهاجرت سلول‌های دندریتیک از مناطق عفونی به گره‌های لنفی درناژ کننده مورد نیاز هستند.*** سلول‌های دندریتیک فعال شده به وسیله میکروب‌ها در بافت‌های محیطی، سپس به گره‌های لنفی مهاجرت می‌کنند تا لنفوسیت‌های T را از حضور عفونت مطلع سازند (در فصل ۶ مورد بحث قرار گرفت). این مهاجرت به بروز رسپتور کموکاینی CCR7 که به هنگام مواجهه سلول دندریتیک با میکروب‌ها و تولید کموکاین در لنفاتیک‌ها و بافت‌های لنفاوی القاء می‌شود، وابسته است. سلول‌های T بکر نیز CCR7 را بیان می‌کنند و این موضوع توضیح می‌دهد که چگونه سلول‌های دندریتیک و سلول‌های T بکر در یک مکان مشابه در گره‌های لنفی لوکالیزه می‌شوند و به سلول‌های دندریتیک این توانایی را می‌دهد که آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T عرضه کنند.

سایر جاذب‌های شیمیایی و پذیرنده‌های آنها

چندین نوع مولکول دیگر در سیستم ایمنی، عملکردی مشابه کموکاین‌ها ایفا کرده، باعث مهاجرت لکوسیت‌ها به موضع التهاب، حرکت مستقیم آنها در بافت‌ها و نیز تفکیک فضایی لنفوسیت‌ها در اندام‌های لنفاوی ثانویه می‌گردند. قطعات C3a و C5a کمپلمان که توسط فعال‌شدن کمپلمان تولید می‌شوند (در بخش ۴ و ۱۳ توضیح داده می‌شود)، و نیز لکوترین B4 (LTB4)، متابولیت آراشیدونیک اسید، جاذب‌های شیمیایی مهمی هستند که مهاجرت نوتروفیل و مونوسیت در طول پاسخ التهابی حاد را تقویت می‌کنند. سایر مولکول‌های لیپیدی، نقش مهمی در حرکت لنفوسیت‌ها و سلول‌های DC در گره‌های لنفی، طحال و بافت‌های لنفاوی موکوس دارند. این مولکول‌ها شامل اسفنگوزین ۱- فسفات، یک لیپید مورد نیاز جهت خروج لنفوسیت‌ها از اندام‌های



شکل ۳-۳. واکنش‌های متقابل لکوسیت ـ اندوتلیال چند مرحله‌ای که فراخوانی لکوسیتی را به بافت‌ها میانجی‌گری می‌کنند. ۱) تولید سایتوکاین در مناطق عفونت و آسیب بافتی، ۲) غلطیدن لکوسیت‌ها به واسطهٔ سلکتین، ۳) افزایش میل اتصالی اینتگرین، ۴) اتصال محکم لکوسیت‌ها به اندوتلیوم به واسطهٔ اینتگرین، ۵) مهاجرت لکوسیت‌ها از میان سلول‌های اندوتلیال، ۶) مهاجرت لکوسیت‌ها به محل عفونت و آسیب بافتی.

لنفاوی که بعداً در این فصل مورد بحث قرار خواهد گرفت، و نیز اکسی‌استرول که در سازماندهی فولیکول‌های لنفاوی و حرکت سلول‌های B در طول واکنش مراکز زایگر نقش دارند، می‌باشند که در فصل ۱۲ مورد بحث قرار می‌گیرد. تمام این مولکول‌های جاذب شیمیایی، نظیر کموکاین‌ها، به GPCR اختصاصی خود که بر سطح لکوسیت‌ها بارز شده، متصل می‌شوند.

واکنش‌های متقابل لکوسیت ـ اندوتلیال و فراخوانی لکوسیت به بافت

فراخوانی لکوسیت‌ها از خون به درون بافت نیازمند اتصال لکوسیت‌ها به وریدچه‌های پس‌مویرگی و حرکت آنها از اندوتلیوم و دیوارهٔ عروق به بافت‌های خارج عروقی می‌باشد. فراخوانی لکوسیت‌ها به بافت‌ها یک امر کلیدی در واکنش‌های التهابی است. این یک روند چند مرحله‌ای است که در هر مرحله مولکول‌های چسبان و کموکاین‌های متفاوتی همکاری می‌کنند. بررسی این واکنش‌ها در خارج بدن (in vitro) در حالتی که شرایطی مشابه جریان خون تقلید می‌شود و در داخل بدن (in vivo) با تکنیک‌های میکروسکوپی زنده (intravital)، یک سری از حوادث مشترک در مهاجرت اغلب لکوسیت‌ها به بیشتر بافت‌ها را ثابت کرده‌اند (شکل ۳-۳). این حوادث به صورت زیر هستند:

- ***غلتیدن (rolling) وابسته به سلکتین لکوسیت‌ها روی اندوتلیوم.*** ماکروفاژها، DCها و سلول‌های دیگر در بافت‌های خارج عروقی در مواجهه با میکروب‌ها فعال شده و سایتوکاین‌های (شامل TNF و IL-1) تولید می‌کنند. این سایتوکاین‌ها سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌های پس‌مویرگی را جهت بروز سلکتین E تحریک می‌کنند. سلول‌های اندوتلیال همچنین در پاسخ به هیستامین آزاد شده از ماکروفاژهای فعال شده با

میکروب و ترومبین تولید شده در روند انعقاد خون که معمولاً در واکنش‌های التهابی رخ می‌دهد، سلکتین P را بیان می‌کنند. در این مناطق، عروق خونی گشاد شده و جریان خون کاهش می‌یابد. در نتیجه لکوسیت‌ها که بزرگتر از گلبول‌های قرمز هستند تمایل دارند از محور مرکزی جریان خون به نزدیک اندوتلیوم پوشاننده عروق حرکت کنند، فرآیندی که margination نام دارد، این مسأله باعث اتصال لیگاندهای سلکتین E و سلکتین P روی میکروویلی لکوسیت‌ها به سلکتین‌های روی سلول‌های اندوتلیال می‌شود. از آنجا که واکنش‌های متقابل سلکتین‌ها و لیگاندهایشان دارای میل پیوندی کم (kd ~۱۰۰μm) و سرعت جدا شدن (off-rate) سریع می‌باشند، به راحتی با نیروی زیاد جریان خون جدا می‌شوند. در نتیجه، اتصال‌های مکرر سلکتین - لیگاند سلکتین روی لکوسیت‌ها صورت گرفته و متوقف می‌شوند و سپس به صورت غلطان در امتداد سطح اندوتلیال رانده می‌شوند. این آهسته‌شدن حرکت لکوسیت‌ها روی اندوتلیوم به محرک‌های بعدی در این فرآیند چند مرحله‌ای اجازه می‌دهد تا روی لکوسیت‌ها عمل کنند.

- ***افزایش وابسته به کموکاین در میل پیوندی اینتگرین‌ها***. در یک منطقه عفونت، کموکاین‌های بارز شده روی سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌های پس‌مویرگی به پذیرنده‌های کموکاین روی سطح لکوسیت‌های در حال غلتیدن اتصال می‌یابند. همان طور که قبلاً بحث شد این موضوع منجر به اتصال قویتر اینتگرین‌های لکوسیتی به لیگاندهایشان روی سطح اندوتلیال می‌شود.

- ***اتصال پایدار لکوسیت‌ها به اندوتلیوم با واسطه اینتگرین***. به موازات فعال‌شدن اینتگرین‌ها بروز لیگاندهای آنها روی سلول‌های اندوتلیال توسط سایتوکاین‌های التهابی و فرآورده‌های میکروبی در محل عفونت تنظیم افزایشی می‌یابد. این لیگاندها شامل VCAM-1 که به اینتگرین VLA-4 متصل می‌شود و ICAM-1 که به اینتگرین‌های LFA-1 و Mac-1 متصل می‌شود، می‌باشند. بنابراین لکوسیت‌ها به صورت محکم به اندوتلیوم متصل می‌شوند، اسکلت سلولی آنها مجدداً ساماندهی می‌شود و در سطح اندوتلیال گسترده می‌شوند.

- ***مهاجرت (transmigration) لکوسیت‌ها از میان اندوتلیوم***. بیشتر اوقات، لکوسیت‌ها از بین سلول‌های اندوتلیال عروق خونی مهاجرت می‌کنند، فرآیندی که مهاجرت پاراسلولار (بین‌سلولی) یا دیاپدز نامیده می‌شود تا به بافت‌های خارج عروقی برسند. مهاجرت پاراسلولار بستگی به اینتگرین‌های لکوسیتی و لیگاندهای آنها روی سلول‌های اندوتلیال و همچنین سایر پروتئین‌ها مخصوصاً CD31 دارد که روی لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شود. این فرآیند مستلزم از هم گسستگی موقت و قابل برگشت پروتئین‌های اتصالی چسبنده (adherens junction proteins) به ویژه کمپلکس VE-cadherin می‌باشد که سلول‌های اندوتلیال را کنار هم نگه می‌دارد. مکانیسم مسئول گسستگی کمپلکس VE-cadherin، به فعال‌شدن کینازها زمانی که اینتگرین‌های لکوسیتی به ICAM-1 و VCAM-1 متصل می‌شوند، نیازمند می‌باشد. کینازها، دم سیتوپلاسمی VE-cadherin را فسفریله می‌کنند و منجر به ازهم‌گسستگی برگشت‌پذیر کمپلکس چسبان (adherens complex) می‌شوند. در موارد نادری، مشاهده شده است که لکوسیت‌ها از درون سلول‌های اندوتلیال به جای از بین آنها، توسط یک فرآیند کمتر شناخته شده به نام مهاجرت ترانس-سلولار حرکت می‌کنند.

این مراحل اساسی در مهاجرت همه لکوسیت‌ها از خلال اندوتلیوم دیده شده است. با این وجود نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و زیر رده‌های مختلف لنفوسیتی، در بافت‌هایی که به آن مهاجرت می‌کنند، با هنگامی که در واکنش‌های التهابی و حالت پایدار مهاجرت می‌کنند، متفاوت می‌باشند. این ویژگی در مهاجرت لکوسیتی براساس بیان ترکیبات مجزایی از مولکول‌های چسبان و پذیرنده‌های کموکاینی می‌باشد و با جزئیات بیشتر بحث خواهد شد.

شواهدی مبنی بر نقش اساسی سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها جهت مهاجرت لکوسیتی در مطالعات بلوکه کردن آنتی‌بادی، موش‌های حذف ژن شده و بیماری‌های

ارثی نادر انسانی به نام **نقایص چسبندگی لکوسیتی** به دست آمده‌اند (فصل ۲۱ را ببینید). یک نقص ارثی اتوزوم مغلوب در ژن CD18، که زیرواحد β از LFA-1 و Mac-1 و CD11cCD18، را کد می‌کند، علت یک بیماری نقص ایمنی به نام نقص چسبندگی لکوسیتی نوع ۱ (LAD-1) می‌باشد که به طور مشخصی نقص در مهاجرت لکوسیتی و پاسخ‌های ایمنی مشاهده می‌گردد. بیمارانی که فاقد GDP ترانسپورتر فوکوز در دستگاه گلژی مورد نیاز برای بروز لیگاندهای کربوهیدراتی جهت سلکتین E و سلکتین P روی نوتروفیل‌ها هستند مشکلات مشابهی دارند که منجر به سندرمی به نام نقص چسبندگی لکوسیتی نوع ۲ (LAD2) می‌باشد. این اختلالات با عفونت‌های راجعه باکتریایی و قارچی و فقدان تجمع نوتروفیلی در محل‌های عفونت و نقص در عملکردهای وابسته به چسبندگی لنفوسیت‌ها مشخص می‌شوند. موتاسیون‌های نادر انسانی در مسیرهای سیگنال‌رسانی وابسته به پذیرنده‌های کموکاینی برای فعال‌شدن اینتگرین نیز منجر به اختلال در چسبندگی لکوسیتی و فراخوانی به بافت‌ها و در نتیجه دفاع غیرمؤثر لکوسیتی در مقابل عفونت‌ها می‌شوند، یک سندرم به نام نقص چسبندگی لکوسیتی نوع ۳ (LAD-3).

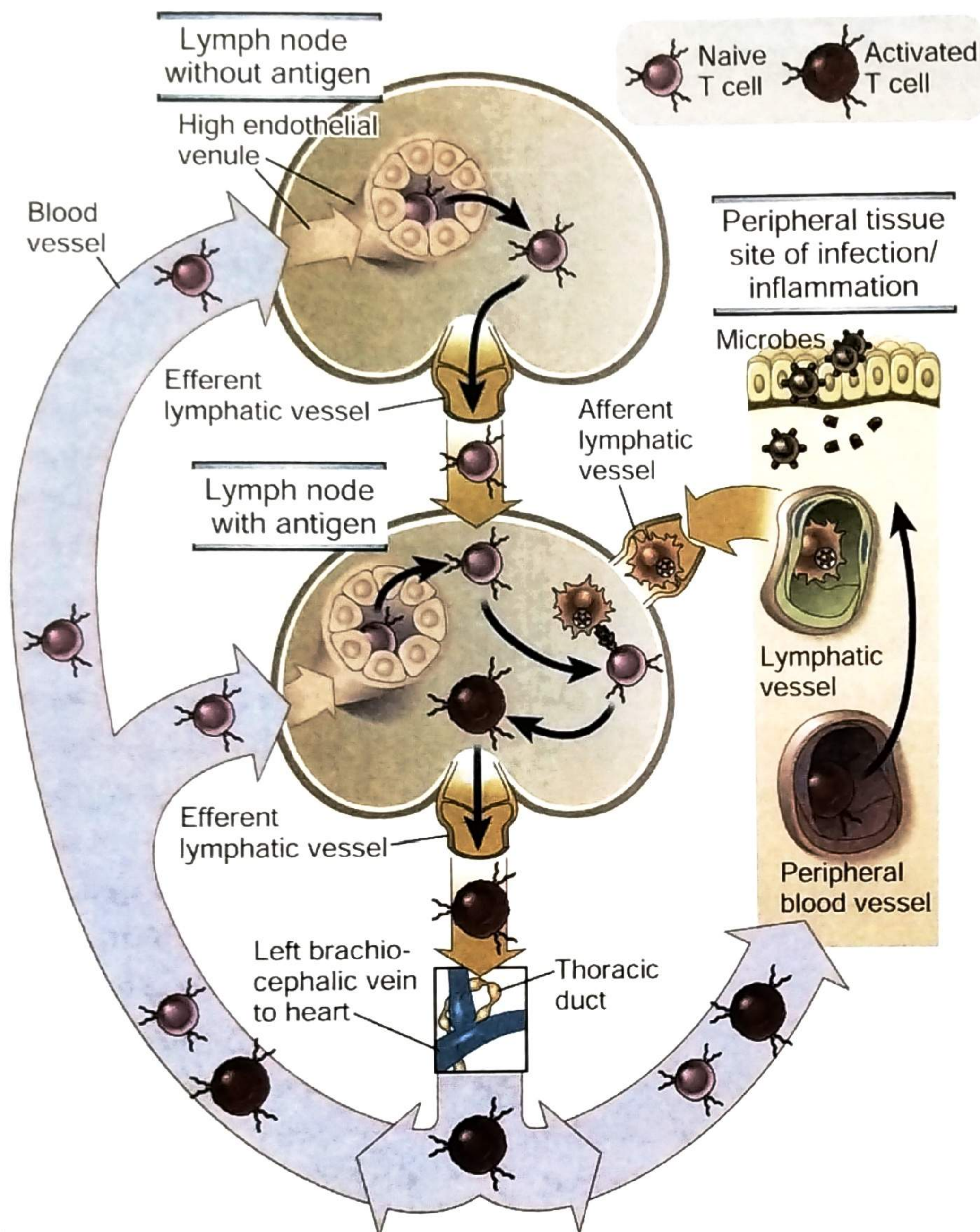
مهاجرت نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به مناطق عفونت یا آسیب بافتی

پس از بلوغ در مغز استخوان نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها وارد خون می‌شوند و در سراسر بدن جریان می‌یابند. اگرچه این سلول‌ها می‌توانند برخی اعمال فاگوسیتیک را در داخل خون داشته باشند، ولی عملکردهای اصلی آنها شامل فاگوسیتوز و تخریب میکروب‌ها و سلول‌های مرده بافتی است که در مناطق خارج عروقی عفونت، در هر جایی از بدن اتفاق می‌افتد.

نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌های خونی طی یک فرآیند چندمرحله‌ای وابسته به سلکتین، اینتگرین و کموکاین به مناطق بافتی عفونت و آسیب فراخوانده می‌شوند، که مراحل پایه مشابه در مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت‌ها را دارند و قبلاً بحث شد. همانطور که با جزئیات بیشتر در فصل ۴ بررسی خواهیم کرد، نوتروفیل‌ها عموماً پر تعدادترین لکوسیت‌هایی هستند که در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از شروع عفونت یا آسیب بافتی، در بافت تجمع پیدا می‌کنند و سپس این جمعیت با مونوسیت‌ها جایگزین می‌گردند. این اتفاق احتمالاً منعکس کنندهٔ این واقعیت است که نوتروفیل‌ها سلول‌های پر تعداد خون هستند و در مقایسه با مونوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها، به کموکاین‌ها سریع‌تر پاسخ می‌دهند. پس از ورود به بافت و پیش از مرگ به واسطهٔ آپوپتوز، نوتروفیل‌ها طول عمر کوتاهی دارند در حالی که مونوسیت‌ها بقای طولانی‌تری داشته و احتمالاً در بافت تکثیر می‌نمایند. با این حال در برخی مناطق التهابی، نوتروفیل‌ها به هیچ وجه فراخوانده نمی‌شوند، اما مونوسیت‌ها فراخوانی می‌شوند. این رفتارهای متفاوت در مهاجرت، احتمالاً بازتابی از تنوع در بروز مولکول‌های چسبان و پذیرنده‌های کموکاینی روی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها می‌باشد. نوتروفیل‌ها، CXCR1 و CXCR2 را بارز می‌کنند که به خانواده کموکاین‌های متعدد GRO شامل CXCL8 (IL-8)، متصل می‌شوند که کموکاین اصلی حمایت کننده مهاجرت نوتروفیل به بافتها است (جدول ۲-۳ را ببینید). فراخوانی زودرس نوتروفیل، بازتابی از تولید فراوان و زودرس CXCL8 توسط ماکروفاژهای ساکن بافت در پاسخ به عفونت‌ها است. برخلاف نوتروفیل، مونوسیت‌های کلاسیک که نوع اصلی مونوسیت‌های فراخوانی شده به مناطق التهابی هستند، CCR2 را بارز می‌کنند. این پذیرنده به کموکاین‌های مختلفی متصل می‌شود اما مهمترین آنها برای فراخوانی مونوسیتی CCL2 (MCP-1) است. بنابراین، فراخوانی مونوسیتی زمانی که سلول‌های ساکن بافت CCL2 را در پاسخ به عفونت بارز می‌کنند، رخ می‌دهد.

مهاجرت و بازگردش لنفوسیت‌های T

لنفوسیت‌ها به طور دائم از طریق جریان خون، عروق لنفاتیک، بافت‌های لنفاوی ثانویه و بافت‌های غیرلنفاوی محیطی حرکت می‌کنند و جمعیت‌های لنفوسیتی مجزا، الگوهای حرکتی مختلفی را در این مکان‌ها نشان می‌دهند (شکل ۴-۳). زمانی که یک سلول T بکر بالغ از تیموس بیرون می‌آید و وارد خون می‌شود، در گره‌های لنفی، طحال یا بافت‌های لنفاوی مخاطی لانه‌گزینی می‌کند و به مناطق غنی از سلول T در این بافت‌های لنفاوی ثانویه مهاجرت می‌کند. اگر سلول T،



شکل ۴-۳. مسیرهای گردش مجدد لنفوسیت T. سلول‌های T بکر به طور ترجیحی خون را ترک می‌کنند و به گره‌های لنفی از طریق وریدچه‌های اندوتلیال بلند وارد می‌شوند. سلول‌های دندریتیک حاوی آنتی‌ژن از طریق عروق لنفاوی وارد گره لنفی می‌شوند. سلول‌های T بکری که با آنتی‌ژن برخورد نکرده‌اند پس از چند ساعت مجدداً به جریان خن باز می‌گردند. اگر سلول‌های T آنتی‌ژن را شناسایی کنند، فعال می‌شوند و سلول‌های مجری و خاطره را به وجود می‌آورند که آنها نیز گرهٔ لنفی را ترک کرده و به جریان خون باز می‌گردند. سلول‌های T اجرایی و خاطره‌ای به طور ترجیحی خون را ترک می‌کنند و از طریق وریدچه‌ها در مناطق التهاب وارد بافت‌های محیطی می‌شوند. گردش مجدد از طریق اندام‌های لنفاوی ثانویه به جز گره‌های لنفی نشان داده نشده است.

آنتی‌ژن را در این مناطق شناسایی نکند، بکر باقی می‌ماند و گره‌ها یا بافت مخاطی را از طریق لنفاتیک ترک می‌کند و در نهایت دوباره به جریان خون باز می‌گردد. زمانی که یک سلول T بکر به خون باز می‌گردد، سیکل لانه‌گزینی خود را در بافت‌های لنفاوی ثانویه تکرار می‌کند. این الگوی رفت و آمد لنفوسیت‌های بکر، بازگردش لنفوسیتی (lymphocyte

recirculation) نام دارد و شانس این که تعداد محدود لنفوسیت‌های بکر که برای یک آنتی‌ژن بیگانه ویژگی دارند، آن آنتی‌ژن را چنانچه هر جایی در بدن ظاهر شود، ببینند، به حداکثر می‌رساند. لنفوسیت‌هایی که آنتی‌ژن را شناسایی کرده‌اند و فعال شده‌اند، در بافت‌های لنفاوی ثانویه تکثیر و تمایز می‌یابند تا هزاران سلول مجری و خاطره‌ای را ایجاد کنند. لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره‌ای می‌توانند به جریان خون برگردند و سپس به مکان‌های عفونت یا التهاب در بافت‌های محیطی (غیرلنفاوی) مهاجرت نمایند.

برخی از زیررده‌های لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره، ترجیحاً در بافت خاصی همانند پوست یا روده لانه‌گزینی می‌کنند (فصل ۱۴ را ببینید). وجود الگوهای لانه‌گزینی متفاوت تضمین می‌کند که زیررده‌های مختلف لنفوسیتی جهت دفاع علیه انواع مختلف میکروب‌ها نظیر انگل‌ها، قارچ‌ها و باکتری‌های خارج سلولی یا باکتری‌های داخل سلولی، به بافت‌های دارای میکروب تحویل داده شوند، و بیهوده در محل‌هایی که درون آنها هدفی را دنبال نخواهند کرد، ساکن نشوند.

در بخش بعدی، مکانیسم‌ها و مسیرهای جریان بازگردش لنفوسیتی و لانه‌گزینی را توضیح خواهیم کرد. بحث ما روی سلول‌های T تأکید دارد زیرا در مورد حرکت آنها در بافت‌ها اطلاعات بیشتری از گردش مجدد سلول B وجود دارد. اما به نظر می‌رسد مکانیسم‌های مشابه بسیاری در مورد هر دو نوع سلول اعمال شود.

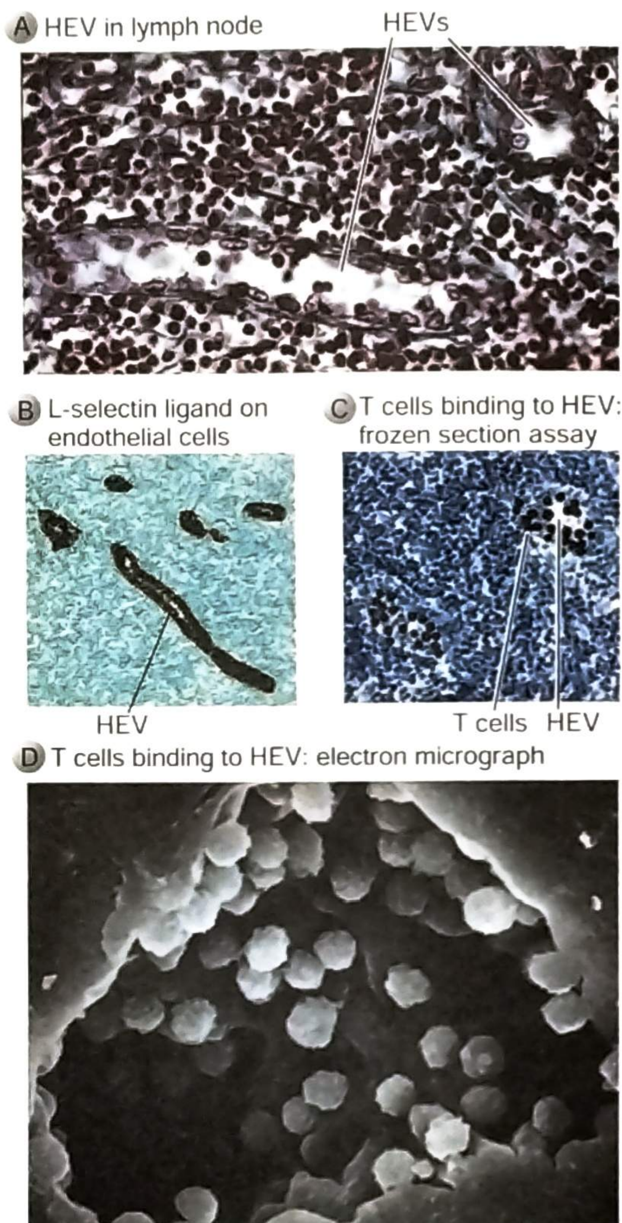
بازگردش لنفوسیت‌های T بکر بین خون و اندام‌های لنفاوی ثانویه

بازگردش لنفوسیت T به مکانیسم‌هایی بستگی دارد که ورود سلول‌های T بکر را از خون به گره‌های لنفی کنترل می‌کنند و همچنین به سیگنال‌های مولکولی که سلول‌های T بکر را هنگامی که از گره‌ها خارج می‌شوند، کنترل می‌کنند. این دو مکانیسم را به صورت جداگانه مورد بحث قرار خواهیم داد.

مهاجرت سلول‌های T بکر به گره‌های لنفی

مکانیسم‌های لانه‌گزینی که سلول‌های T بکر را به گره‌های لنفی می‌آورند بسیار مؤثر هستند و منجر به ورود خالص (net) تا 25×10^9 لنفوسیت در هر روز به گره‌های لنفی می‌شوند. به طور متوسط هر لنفوسیت T بکر یک بار در روز از یک گره عبور می‌کند. التهاب بافتی محیطی که معمولاً همراه عفونت‌ها دیده می‌شود، منجر به افزایش قابل ملاحظه جریان خون در گره‌های لنفی درناژ کنندهٔ بافت آسیب دیده شده و متعاقب آن یک افزایش در ورود سلول T به این گره‌های لنفی ایجاد می‌نماید. در همان زمان، خروج سلول‌های T از طریق لنفاتیک‌های وابران به طور موقت در اثر مکانیسم‌هایی که بعداً مورد بحث قرار می‌دهیم، کاهش می‌یابد به نحوی که سلول‌های T در گره‌های لنفی که در مناطق عفونت هستند طولانی‌تر از سایر گره‌های لنفی باقی می‌مانند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی در گره‌های لنفی و سایر اندام‌های لنفاوی ثانویه متمرکز می‌شوند، جایی که آنها توسط سلول‌های دندریتیک بالغ که نوعی از سلول‌های APC می‌باشند و به بهترین شکل توانایی آغاز پاسخ‌های سلول‌های T بکر را دارند، عرضه می‌شوند (فصل ۶ را ببینید). بنابراین، حرکت و بازماندن موقت سلول‌های T بکر در اندام‌های لنفاوی ثانویه، همراه با به دام انداختن و تجمع آنتی‌ژن شانس فعال‌سازی سلول T و آغاز یک پاسخ ایمنی آداپتیو را به حداکثر می‌رساند.

لانه‌گزینی سلول‌های T بکر در گره‌های لنفی و بافت لنفاوی همراه مخاط (MALTs) از طریق وریدچه‌های پس مویرگی تخصص یافته به نام HEV واقع در مناطق سلول T اتفاق می‌افتد. لنفوسیت‌های T بکر از طریق جریان خون شریانی به بافت‌های لنفاوی ثانویه تحویل داده می‌شوند و جریان خون را ترک کرده و به استرومای گره‌های لنفی از طریق HEV ها مهاجرت می‌کنند. این عروق توسط سلول‌های اندوتلیال درشت (plump) و نه سلول‌های اندوتلیال مسطح که مخصوص سایر عروق هستند، مفروش می‌شوند (شکل ۵-۳). HEV ها در بافت‌های لنفاوی مخاطی نیز همانند پلاک‌های پیر (peyer's patches) در روده، اما نه در طحال حضور دارند. سلول‌های اندوتلیال HEV ها برای عرضه مولکول‌های چسبان خاص و کموکاین‌ها روی سطح خود تخصص یافته‌اند که بعداً بحث می‌شود و بنابراین، فقط لانه‌گزینی انتخابی جمعیت‌های خاصی از لنفوسیت‌ها را انجام می‌دهند. سایتوکاین‌های خاص همانند لنفوتوکسین برای تکامل HEV مورد نیاز هستند. در واقع، HEV ها می‌توانند در مناطق التهاب مزمن

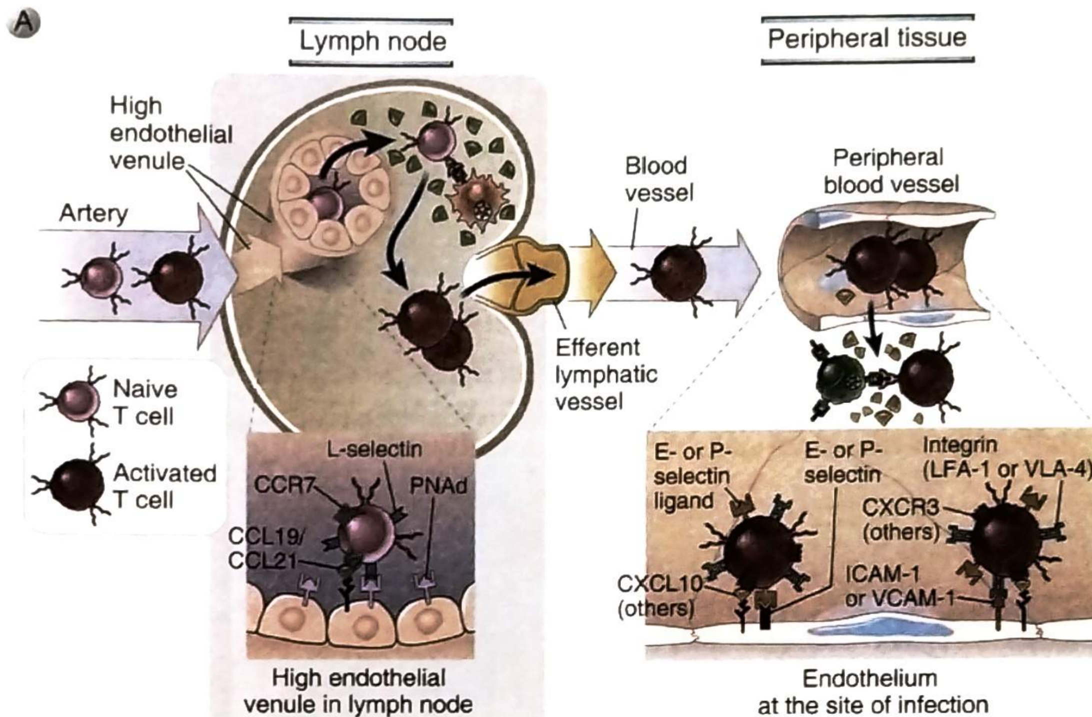


شکل ۵-۳. وریدچه‌های با اندوتلیال بلند. **A.** تصویر میکروگراف نوری از یک وریدچه با اندوتلیوم بلند (HEV) در یک گره لنفی که سلول‌های بلند اندوتلیال را نشان می‌دهد. **B.** بروز لیگاند سلکتین -L بر روی وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند که با تکنیک ایمونوپراکسیداز با آنتی‌بادی اختصاصی رنگ‌آمیزی شده است (محل آنتی‌بادی با رنگ قهوه‌ای که محصول واکنش پراکسیدازی متصل به آنتی‌بادی است مشخص می‌گردد؛ برای جزئیات به ضمیمه IV مراجعه کنید). وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند به فراوانی در نواحی سلول T گره لنفی دیده می‌شوند. **C.** یک سنجش اتصال که در آن لنفوسیت‌ها با مقاطع منجمد گره لنفی انکوبه می‌شوند، لنفوسیت‌ها (به رنگ آبی تیره) به صورت انتخابی به HEVها متصل می‌گردند. **D.** تصویر اسکن میکروگراف الکترونی از یک وریدچه با اندوتلیوم بلند که لنفوسیت‌ها به سطح مجرایی سلول‌های اندوتلیال آن چسبیده‌اند.

خارج لنفاوی یعنی در جایی که چنین سایتوکاین‌هایی برای زمان‌های طولانی تولید می‌شوند، تکامل یابند.

مهاجرت سلول T بکر به خارج از خون از طریق HEVها به پارانشیم گره لنفی مولکول‌های چسبان سلکتین- L و LFA-1 و رسپتور کموکاینی CCR7 را درگیر می‌سازد. این فرآیند شامل رویدادهایی می‌باشد که قبلاً برای مهاجرت همه لکوسیت‌ها توضیح داده شد (شکل ۳-۳ را ببینید) اما مهاجرت از HEV به بافت‌های لنفاوی مولکول‌های چسبان و کموکاین‌های خاصی را درگیر می‌سازد (شکل ۶-۳).

- غلتیدن سلول‌های T بکر روی HEV ها در اندام‌های لنفاوی ثانویه توسط سلکتین-L روی لنفوسیت‌هایی انجام می‌شود که به PNAd روی HEV متصل می‌شود. PNAd یک کربوهیدرات سولفاتهٔ ۶ سیالیل لوئیس X است که به ساختمان‌های گلیکوپروتئینی متصل می‌شود. گروه‌های کربوهیدراتی PNAd که به سلکتین L- متصل می‌شوند می‌توانند به سیالوموسین‌های مختلف روی HEV در بافت‌های متفاوت اتصال یابند. برای مثال، روی HEV های گره لنفی، لیگاند سلکتین L توسط دو سیالوموسین به نام GlyCAM-1 (glycan-bearing cell adhesion molecule-1) و CD34 عرضه می‌شود. در پلاک‌های پیر (Peyer's patches) در دیواره روده، لیگاند سلکتین- L، یک مولکول به نام MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1) می‌باشد که همچنین لیگاند برای اینتگرین $\alpha_4\beta_7$ نیز هست.
- همانند مهاجرت لکوسیت‌ها در سایر مناطق، چسبیدن محکم بعدی سلول‌های T بکر به HEV توسط اینتگرین‌ها، عمدتاً LFA-1 انجام می‌شود.
- کموکاین‌های اصلی که اینتگرین‌های سلول T بکر را با میل پیوندی زیاد فعال می‌کنند CCL19 و CCL21 هستند که منحصراً در لانه‌گزینی لکوسیتی به نواحی سلول T بافت لنفاوی نقش دارند (فصل ۲ را ببینید). منبع عمده CCL19 و CCL21 سلول‌های رتیکولار فیبروبلاستی (FRCs) در درون ناحیه سلول T هستند، و CCL21 به طور دائم توسط HEVs تولید می‌شود. این



.B

پذیرنده لانه‌گزینی سلول T	لیگاند روی سلول اندوتلیال	عملکرد پذیرنده: جفت لیگاند
سلول‌های T بکر		
L-selectin	PNAD	چسبندگی ابتدایی ضعیف سلول‌های T بکر به وریدچه‌های اندوتلیال بلند در گره لنفی
CCR7	CCL19 یا CCL21	فعال‌شدن اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها
LFA-1(β_2-integrin)	ICAM-1	توقف پایدار روی وریدچه‌های اندوتلیال بلند در گره لنفی
سلول‌های T فعال شده (اجرایی و خاطره‌ای)		
E- و P-selectin ligand	P-selectin یا E-selectin	چسبندگی ضعیف اولیه سلول‌های T اجرایی و خاطره‌ای به HEV فعال شده در اثر سایتوکاین در جایگاه عفونت محیطی
CXCR3	CXCL10 (سایرین)	فعال‌شدن اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها
CCR5	CCL4 (سایرین)	فعال‌شدن اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها
LFA-1 (β_2-integrin) یا VLA-4(β_1-integrin)	ICAM-1 یا VCAM-1	توقف پایدار روی اندوتلیوم فعال شده با سایتوکاین در جایگاه محیطی عفونت

شکل ۶-۳. مولکول‌های درگیر در مهاجرت لنفوسیت‌های T اجرایی و بکر. A. لنفوسیت‌های T بکر در نتیجه اتصال L-selectin به ادرسین گره محیطی (PNAd) روی وریدچه‌های اندوتلیال بلند که تنها در اندام‌های لنفی ثانویه حاضر هستند و در نتیجه کموکاین‌های متصل شونده (CCL20, CCL19) که روی سطح HEV عرضه می‌شوند، به گره‌های لنفی لانه‌گزینی می‌نمایند. لنفوسیت‌های T فعال شده، شامل سلول‌های اجرایی به مناطق عفونت در بافت‌های محیطی لانه‌گزینی می‌نمایند و این مهاجرت توسط E-selectin و P-selectin، اینتگرین‌ها و کموکاین‌هایی که در مناطق عفونت تولید می‌شوند، انجام می‌شود. کموکاین‌ها و پذیرنده‌های کموکاین دیگر علاوه بر انواعی که نشان داده شده نیز در مهاجرت سلول T مجری/ خاطره‌ای درگیر هستند. **B.** مولکول‌های چسبان، کموکاین‌ها و پذیرنده‌های کموکاینی درگیر در مهاجرت سلول T بکر و اجرایی/ خاطره‌ای توصیف شده‌اند.

کموکاین‌ها روی سطح HEV بارز می‌شوند و توسط لنفوسیت‌ها غلتان شناسایی می‌شوند. هر دو این کموکاین‌ها به پذیرنده کموکاینی به نام CCR7 متصل می‌شوند که به مقدار زیادی روی لنفوسیت‌های T بکر بارز می‌شود. واکنش متقابل کموکاین‌ها با CCR7 تضمین می‌کند که سلول‌های T بکر اویدیتی خود را برای اینتگرین افزایش دهند و بتوانند به طور محکم به HEV ها بچسبند. به یاد آورید که CCR7 مهاجرت سلول‌های دندریتیک از طریق عروق لنفاوی به گره‌های لنفی را نیز کنترل می‌کند. نقش مهم سلکتین-L و کموکاین‌ها در لانه گزینی سلول T بکر به بافت‌های لنفاوی ثانویه توسط بسیاری مشاهدات تجربی مختلف تأیید شده است. لنفوسیت‌های موش‌های حذف ژن شده سلکتین-L، به HEV های گره لنفی محیطی متصل نمی‌شوند و موش‌ها کاهش قابل ملاحظه در تعداد لنفوسیت‌ها در گره‌های لنفی محیطی دارند. سلول‌های T بکر بسیار کمی در گره‌های لنفی موش‌های دارای نقایص ژنتیکی در CCL19 و CCL21 یا CCR7 وجود دارند.

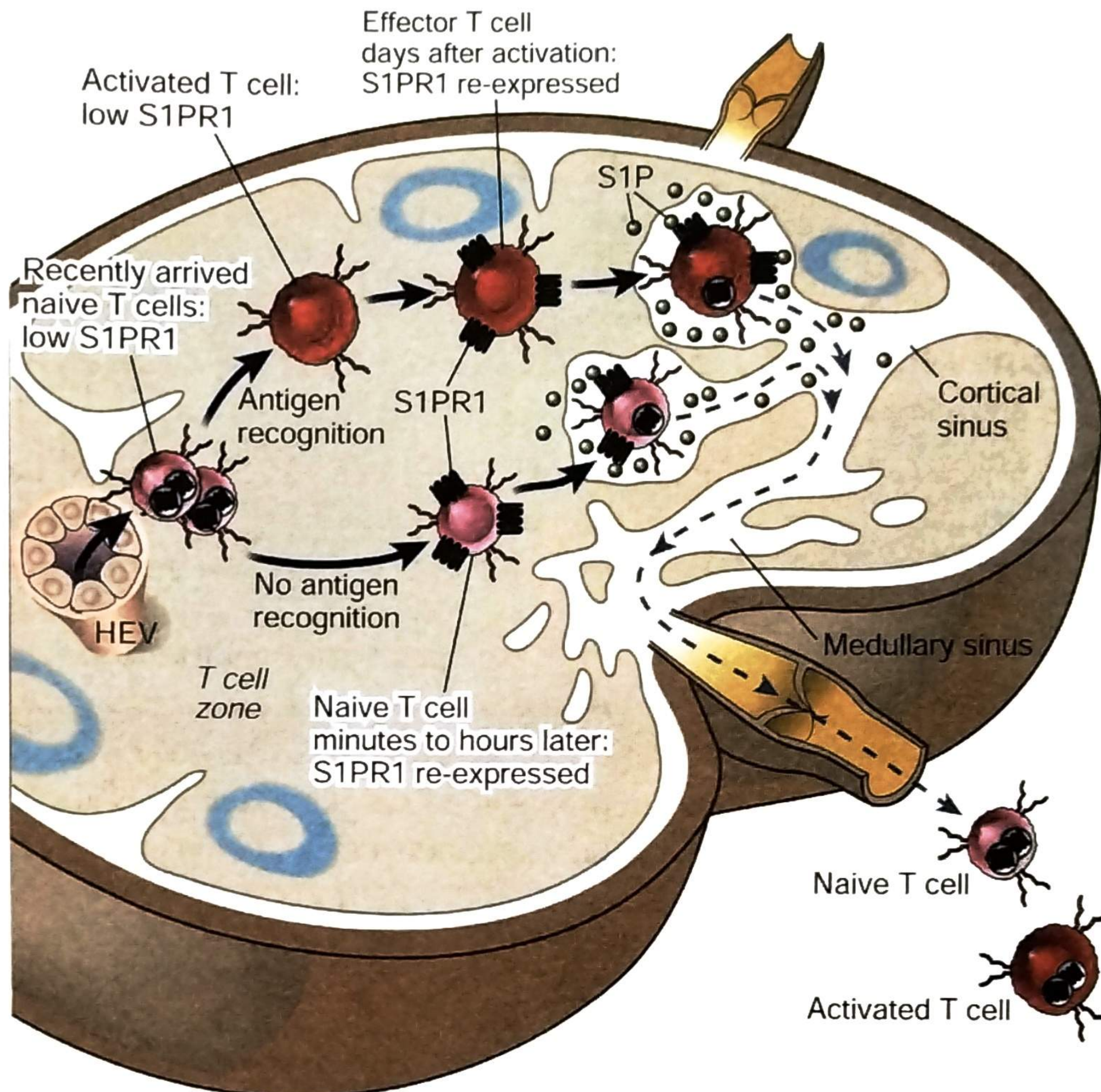
حرکت سلول‌های T در اندام‌های لنفاوی ثانویه

لنفوسیت‌های T و DCها پس از ورود به گره‌های لنفی یا بافت‌های لنفوئیدی مخاطی، به طور فعال طوری حرکت می‌کنند که حداکثر شانس تعامل با یکدیگر را پیدا کنند. آغاز پاسخ‌های ایمنی وابسته به T نیازمند این است که سلول‌های T بکر اندک، اختصاصی آنتی‌ژن، آنتی‌ژن‌های ارائه شده بر سطح DCها که از نظر تعداد نیز اندک هستند را شناسایی کنند. اگرچه بروز مشترک CCR7 در آنها، لوکالیزه‌شدن هر دو سلول را در مکان مشابه در گره لنفی یا بافت‌های لنفوئیدی مخاطی افزایش می‌دهد، در این مناطق هزاران DC و سلول T بکر حضور دارند. به هر حال سلول‌های T بکر در گره لنفی به طور قابل توجهی حرکت دارند، حرکتی شبیه آمیب‌ها که تا ۱۲ میکرومتر در دقیقه می‌رسد. حرکت سلول‌های T از طریق اتصال CCL21 به CCR7 در روی سلول‌های T، تحریک می‌شود. سلول‌های FRC که CCL19 و CCL21 را ترشح می‌کنند یک شبکهٔ سه‌بعدی تشکیل می‌دهند و باعث مرتبط ساختن ناحیهٔ سلول T در گره لنفی و حرکت سلول‌های T در امتداد مسیر FRC می‌شود. همچنین DCها در امتداد شبکه FRC گسترده می‌شوند و عمدهٔ سطح را پوشش می‌دهند و هر چند که آنها تحرک زیادی ندارند اما زوائد دندریتی خود را در جهات مختلف می‌گسترانند. در نتیجه، هر DC می‌تواند در طول زمان با سلول‌های T زیادی، تقریباً ۸۵ سلول در دقیقه، ارتباط برقرار کند. یک سلول T بکر احتمالاً در امتداد شبکه FRC در یک گره لنفی تا ۲۴ ساعت حرکت می‌کند و بنابراین، اگر در آنجا DCهایی باشند که آنتی‌ژن خاصی را درون گره لنفی عرضه کرده باشند، سلول T بکر اختصاصی آن آنتی‌ژن یکی از آن DCها را خواهد یافت. بلافاصله پس از شناسایی آنتی‌ژن بر روی DC، سلول T از حرکت باز می‌ایستد و با DC به تعامل می‌پردازد که این کار به فعال‌شدن کامل سلول T منجر می‌شود (فصل ۹ را ببینید).

خروج سلول‌های T بکر و مجری از گره‌های لنفی

سلول‌های T بکر که در گره‌های لنفی لانه‌گزینی کرده‌اند اما آنتی‌ژن را شناسایی ننموده و فعال نشده‌اند، در نهایت به جریان خون باز می‌گردند. این بازگشت به خون یک حلقه بازگردش را تکمیل می‌کند، و به سلول‌های T بکر یک شانس دیگر می‌دهد تا به بافت‌های لنفاوی ثانویه وارد شوند و به دنبال آنتی‌ژن‌هایی که می‌توانند شناسایی نمایند، بگردند. راه اصلی ورود مجدد به خون از طریق لنفاتیک‌های وابران است، احتمالاً از طریق سایر گره‌های لنفی در همان زنجیره و سپس از طریق عروق لنفاوی به مجرای توراسیک یا لنفاتیک‌های راست و نهایتاً به ورید اجوف فوقانی یا ورید تحت ترقوه‌ای راست می‌باشد.

خروج سلول‌های T بکر از گره‌های لنفی به یک جاذب شیمیایی لیپیدی به نام اسفنگوزین ۱ ـ فسفات (S1P) بستگی دارد که به یک پذیرنده از خانوادهٔ GPCR روی سلول‌های T به نام پذیرنده اسفنگوزین ـ ۱ فسفات (S1PR1) متصل می‌شود (شکل ۷-۳). S1P در غلظت‌های بالاتر در خون و لنف در مقایسه با بافت‌ها حضور دارد. این شیب (گرادیان) غلظت به این دلیل حفظ می‌شود که یک آنزیم تجزیه کننده S1P، S1P لیاز (S1p lyase) در بیشتر بافت‌ها حضور دارد، بنابراین لیپید در بافت بیشتر از لنف و خون کاتابولیزه می‌شود. S1PR1 حرکت سلول‌ها را در جهت گرادیان غلظت S1P تحریک می‌کنند. سلول‌های T



شکل ۷-۳. مکانیسم‌های خروج لنفوسیت‌ها از اندام‌های لنفاوی. S1P با غلظت نسبتاً زیاد در خون و لنف و با غلظت کمتر در بافت‌های لنفاوی حضور دارد. سلول‌های T بکر در گردش دارای سطوح پایین S1PR1 می‌باشند که به علت این است که پذیرنده پس از اتصال به S1P در خون، وارد سلول می‌شود. بنابراین، سلول‌های T بکر که به تازگی وارد گره لنفی شده‌اند در ابتدا نمی‌توانند گرادیان غلظت S1P بین ناحیه سلول T گره و لنف سینوس مدولاری و لنفاتیک‌های وابران را حس کنند و این سلول‌های T نمی‌توانند از گره خارج شوند. پس از فعال‌شدن سلول T بکر توسط آنتی‌ژن، S1PR1 برای روزهای متوالی دوباره بروز نمی‌یابد و سلول‌های فعال‌شده از گره خارج نخواهند شد. S1PR1 پس از چند دقیقه تا چند ساعت در مورد سلول‌های T بکر یا چند روز در مورد سلول‌های بالغ تمایز یافته، مجدداً بیان شده و این سلول‌ها پس از آن می‌توانند شیب غلظتی S1P را حس کرده و از گره خارج شوند. میانگین زمان سکونت در گره لنفاوی نیز در مورد سلول‌های T بکر، ۱۲ ساعت و در مورد سلول‌های T تحریک شده به واسطهٔ آنتی‌ژن، ۳ روز است اما این زمان‌ها با توجه به شرایط مختلف بسیار تغییرپذیر می‌باشند.

بکر در گردش، S1PR1 سطحی بسیار کمی دارند زیرا غلظت خونی بالای S1P موجب به داخل بردن پذیرنده می‌شود. بعد از آن که یک سلول T بکر وارد یک گره لنفی می‌شود، جایی که غلظت S1P کم است، ممکن است چند ساعت طول بکشد تا S1PR1 سطحی مجدداً بارز شود. این مدت به یک سلول T بکر اجازه می‌دهد تا با سلول‌های APC واکنش متقابل دهد. اگر سلول T بکر نتواند آنتی‌ژنی را شناسایی کند، قبل از بیان مجدد رسپتور S1PR1، این سلول گرهٔ لنفی را ترک کرده

و مستقیماً به سمت گرادیان غلظتی S1P به لنفاتیک وابران هدایت شده و از آنجا به خون باز می‌گردد.

خروج سلول‌های T مجری حاصل از سلول‌های بکر فعال شده به واسطهٔ آنتی‌ژن نیز به S1P وابسته است. زمانی که یک سلول T بکر توسط آنتی‌ژن در گره لنفی فعال شود، بروز مجدد S1PR1 به مدت چندین روز مهار شده و بنابراین توانایی سلول‌ها برای ترک بافت لنفاوی در پاسخ به گرادیان S1P به تأخیر می‌افتد. این مهار S1PR1 تا حدی توسط سایتوکاین‌هایی به نام اینترفرون‌های نوع I کنترل می‌شود همان طور که در فصل ۴ بحث شد که در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی به عفونت‌ها بارز می‌شوند. تحریک آنتی‌ژنی و اینترفرون‌ها با هم، بروز پروتئین غشایی سلول T به نام CD69 را افزایش می‌دهند، که به S1PR1 داخل سلولی متصل شده و بروز سطح سلولی آن را کاهش می‌دهد. بنابراین سلول T فعال شده به طور گذرا نسبت به گرادیان S1P غیرحساس می‌شود. این مسأله باعث می‌شود سلول‌های T فعال شده به وسیله آنتی‌ژن در اندام لنفاوی باقی بمانند و دستخوش گسترش کلونال و تمایز به سلول‌های T اجرایی شوند، فرآیندی که چندین روز طول می‌کشد. وقتی تمایز به سلول‌های اجرایی کامل شد، سلول‌ها بیان CD69 را متوقف کرده و دوباره S1PR1 را در سطح سلول بارز می‌کنند. همزمان، سلول‌های مجری تازه تولید شده، بیان سلکتین- L و CCR7 را که قبلاً سلول‌های T بکر به واسطه آنها به گره لنفی فراخوانی شده بودند، کاهش می‌دهند. بنابراین سلول‌های T مجری به گرادیان غلظتی S1P پاسخگو شده و گرهٔ لنفی را از طریق سینوس مدولاری به هدف تخلیه در لنفاتیک وابران ترک کرده و در نهایت مجدداً به خون باز می‌گردند. S1P و S1PR1 همچنین برای خروج سلول T بالغ از تیموس و مهاجرت سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی از اندام‌های لنفاوی ثانویه مورد نیاز می‌باشند.

درک ما از نقش S1P و S1PR1 در آمد و رفت سلول T تا حد زیادی براساس مطالعات اثر یک دارو به نام فینگولیمود (fingolimod) (FTY720) است که به S1PR1 متصل می‌شود و باعث تعدیل کاهشی آن در سطح سلول می‌گردد. فینگولیمود خروج سلول T از اندام‌های لنفاوی را مهار می‌کند و بنابراین به عنوان یک داروی سرکوبگر ایمنی عمل می‌کند. این دارو اکنون برای درمان مولتیپل اسکلروزیس که یک بیماری خودایمن سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد مورد تأیید قرار گرفته است و کاربرد فینگولیمود و سایر داروهای با مکانیسم مشابه در درمان سایر بیماری‌های خودایمن و رد پیوند در حال بررسی است. شواهد تجربی زیادی برای نقش مرکزی S1P در رفت و آمد سلول T بکر از مطالعات موش‌ها با مهار ژنتیکی S1PR1 موجود است. در این موش‌ها، نقص سلول‌های T در ترک تیموس و تجمع در اندام‌های لنفاوی ثانویه وجود دارد. اگر سلول‌های T بکر از موش‌های حذف ژن شده S1PR1 به داخل گردش خون سایر موش‌ها تزریق شوند، سلول‌ها وارد گره‌های لنفی می‌شوند اما قادر به خروج از آن نخواهند بود.

بازگردش سلول‌های T در سایر بافت‌های لنفاوی

لانه گزینی سلول T بکر در بافت‌های لنفاوی وابسته به روده شامل پلاک‌های پیر و گره‌های لنفی مزانتریک، به طور اساسی مشابه لانه گزینی در سایر گره‌های لنفی است و به واکنش‌های متقابل سلول‌های T با HEV ها وابسته است که مانند سایر بافت‌ها، این تعاملات با واسطه سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها انجام می‌شوند. یک ویژگی خاص لانه گزینی سلول T بکر به گره‌های لنفی مزانتریک و پلاک‌های پیر، مشارکت یک مولکول از ابرخانوادهٔ Ig به نام MadCAM-1 است که روی HEV های این مناطق، و نه به طور معمول در هر جای دیگر بدن، بارز می‌شود. سلول‌های T بکر، دو لیگاند را بارز می‌کنند که به MadCAM-1 متصل می‌شوند، یکی سلکتین- L و دیگری یک اینتگرین به نام $\alpha_4\beta_7$ می‌باشند که هر دو در مرحلهٔ لانه گزینی سلول T بکر در بافت‌های لنفاوی وابسته به روده مشارکت می‌کنند.

مهاجرت سلول T بکر به طحال از طریق پولپ سفید متفاوت از مهاجرت به گره لنفی است. طحال دارای HEV نمی‌باشد و به نظر می‌رسد که سلول‌های T به صورت تنظیم نشده از طریق جریان خون وارد طحال شوند. سپس سلول‌های T از طریق کموکاین‌های متصل‌شونده به CCR7 در پولپ سفید مستقیماً وارد نواحی سلول‌های T می‌شوند. میزان (rate) عبور لنفوسیتی از طحال بسیار بالا است که در حدود نصف کل جمعیت لنفوسیتی در گردش در هر ۲۴ ساعت می‌باشد. خروج سلول‌های T از پولپ سفید به پولپ قرمز و

گردش آن وابسته به S1P و S1PR است.

مهاجرت لنفوسیت‌های T مجری به محل‌های عفونت

سلول‌های T مجری در گردش به طور ترجیحی به جای لانه‌گزینی در اندام‌های لنفاوی، به بافت‌های محیطی که محل عفونت هستند می‌روند زیرا در بروز مولکول‌های چسبان و نیز پذیرنده‌های کموکاینی آنها تغییراتی صورت می‌گیرد. بسیاری از عملکردهای محافظت‌کننده ضدمیکروبی سلول‌های T مجری باید به طور موضعی در مناطق عفونت انجام شود (فصل‌های ۱۰ و ۱۱ را ببینید) و بنابراین این سلول‌ها باید بتوانند اندام‌های لنفاوی را ترک کرده و به بافت‌های آلوده مهاجرت کنند. پس از تمایز سلول‌های T بکر به سلول‌های مجری، زمانی که بروز S1PR1 مجدداً آغاز گردید بیان CCR7 و سلکتین- L متوقف گشت، سلول‌های T مجری به بروز پذیرنده‌های کموکاین‌های التهابی تولید شده در موضع عفونت و نیز سلکتین E و P می‌پردازند. این تغییرات لانه گزینی سلول‌های T اجرایی به سایر اندام‌های لنفاوی را مهار کرده و لذا مهاجرت آنها را به موضع عفونت بهبود می‌بخشد.

فرآیند لانه گزینی لنفوسیت مجری به مناطق عفونت در وریدچه‌های پس‌مویرگی رخ می‌دهد و با فرآیند چند مرحله‌ای وابسته به سلکتین، اینتگرین و کموکاین که در مورد سایر لکوسیت‌ها شرح داده شد، انجام می‌شود. همانند نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها سلول‌های T اجرایی در گردش خون و نه سلول‌های T بکر لیگاندهای سلکتین، اینتگرین‌ها و پذیرنده‌های کموکاینی را بارز می‌کنند که به ترتیب به انواع سلکتین‌ها، لیگاندهای اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها، متصل می‌شوند که در اندوتلیوم فعال شده بارز می‌شوند (شکل ۶-۳ را ببینید).

مهاجرت سلول‌های T مجری به بافت‌های عفونی مستقل از آنتی‌ژن می‌باشد اما سلول‌های مجری که در بافت با آنتی‌ژن مواجه می‌شوند ترجیحاً در همان نقطه باقی می‌مانند. بنابراین سلول‌های مجری با خصوصیات متنوع با حداکثر شانس برای یافتن آنتی‌ژن‌های اختصاصی برای هر کدام می‌توانند به سایت‌های عفونی در بافت‌ها وارد شوند. اینتگرین‌های روی سلول‌های T مجری نیز در بافت‌های عفونی به دلیل فعال‌شدن با واسطهٔ آنتی‌ژن و وجود کموکاین‌ها در حالت با میل پیوندی بالا باقی می‌مانند. اینتگرین‌ها به طور محکم به پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی متصل می‌شوند. این ابقاء به سلول‌های T مجری اجازه می‌دهد تا آنتی‌ژن را شناسایی کنند و روش‌های براندازی و حذف میکروب‌ها و سایر منابع آنتی‌ژنی را اجرا کنند. عمدهٔ سلول‌های مجری وارد شده به محل عفونت نهایتاً پس از اجرای عملکرد خود از بین می‌روند.

برخی از سلول‌های T اجرایی تمایل به مهاجرت به بافت‌های خاصی را دارند. این توانایی مهاجرت انتخابی در خلال تمایز سلول‌های T اجرایی، از پیش‌سازهای بکر در بافت‌های لنفاوی ثانویه به دست می‌آید. با توانا‌ساختن گروه‌های مشخص سلول‌های T اجرایی برای مهاجرت به مناطق مختلف، سیستم ایمنی آداپتیو سلول‌هایی با عملکردهای اجرایی تخصص یافته را به مناطقی هدایت می‌کند که به بهترین نحو با انواع خاص عفونت‌ها مقابله کنند. واضح‌ترین مثال‌ها برای جمعیت‌های سلول‌های T اجرایی که به طور اختصاصی در بافت‌های مختلف لانه گزینی می‌کنند، لانه گزینی سلول‌های T در پوست و روده می‌باشد که الگوهای مهاجرتی آنها منعکس کننده بروز مولکول‌های چسبان و پذیرنده‌های کموکاینی متفاوت در هر زیر رده می‌باشد. بعداً با جزئیات در فصل ۱۴ بحث خواهیم کرد.

زیررده‌های مختلفی از سلول‌های T اجرایی وجود دارند که هر یک عملکردهای مجزایی دارند و این زیررده‌ها الگوهای مهاجرتی اگرچه همپوشاننده ولی متفاوتی دارند. سلول‌های T اجرایی شامل سلول‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$ و سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ هستند. سلول‌های T یاریگر شامل زیررده‌های Th1، Th2 و Th17 هستند که هر یک انواع مختلف سایتوکاین‌ها را بارز می‌کنند و علیه انواع مختلف میکروب‌ها محافظت ایجاد می‌کنند. خصوصیات و عملکردهای این زیررده‌ها با جزئیات در فصل ۱۰ بحث خواهد شد. اکنون، کافی است بدانیم که مهاجرت هر زیر رده متفاوت است. این موضوع به دلیل این است که طیف پذیرنده‌های کموکاینی و مولکول‌های چسبان که توسط هر زیر رده بارز می‌شوند، متفاوت است، به طوری که منجر به فراخوانی ترجیحی هر زیررده به مناطق التهابی توسط انواع مختلف عفونت‌ها می‌شود.

مهاجرت سلول T خاطره‌ای

سلول‌های T خاطره‌ای در الگوهای بروز مولکول‌های چسبان و پذیرنده‌های کموکاینی و تمایل به مهاجرت به بافت‌های مختلف، ناهمگون هستند. از آنجا که روش‌های شناسایی سلول‌های T خاطره‌ای هنوز کامل نیستند (فصل ۲ و ۹ را ببینید)، افتراق بین سلول‌های T اجرایی و خاطره‌ای در مطالعات تجربی و در انسان‌ها، معمولاً دقیق نیست. دو زیرگروه سلول‌های T خاطره‌ای که سلول‌های T خاطره‌ای مرکزی و خاطره‌ای اجرایی نام دارند در ابتدا براساس تفاوت در بروز CCR7 و L-selectin شناسایی شدند. **سلول‌های T خاطره‌ای مرکزی** (T_{CM}) به عنوان سلول‌های T خونی انسانی $CD45RO^+$ تعریف شدند که سطوح بالای CCR7 و L-selectin را بارز می‌کنند و **سلول‌های T خاطره‌ای اجرایی** (T_{EM}) به عنوان سلول‌های T خونی $CD45RO^+$ تعریف شدند که مقادیر کمی CCR7 و L-selectin را بارز می‌کنند اما سایر پذیرنده‌های کموکاینی را بروز می‌دهند که به کموکاین‌های التهابی متصل می‌شوند. این فنوتیپ‌ها مؤید آن است که سلول‌های T خاطره‌ای مرکزی در اندام‌های لنفاوی ثانویه لانه‌گزینی می‌کنند در حالی که سلول‌های T خاطره‌ای اجرایی در بافت‌های محیطی لانه‌گزینی می‌کنند. اگرچه جمعیت‌های سلول T خاطره‌ای مرکزی و اجرایی می‌توانند در موش نیز شناسایی شوند، مطالعات تجربی نشان داده‌اند که بروز CCR7 یک مارکر قطعی برای افتراق زیرجمعیت‌های سلول T خاطره‌ای نمی‌باشد. به هر حال، روشن است که برخی سلول‌های T خاطره‌ای در اندام‌های لنفاوی ثانویه باقی می‌مانند یا تمایل به لانه‌گزینی در این اندام‌ها را دارند، در حالی که سایرین به بافت‌های محیطی بخصوص پوست و بافتهای مخاطی مهاجرت می‌کنند. بسیاری از این سلول‌ها نظیر سلول‌های T بکر، بین خون و اندام‌های لنفاوی ثانویه و یا بین خون و پوست یا بافت‌های مخاطی بازگردش می‌کنند.

برخی از سلول‌های T خاطره پس از عفونت به بافت‌ها مهاجرت کرده و به صورت نامحدود در آنجا باقی می‌مانند. این سلول‌های T غیرگردشی که **سلول‌های T خاطره مقیم بافت** (یا T_{RM}) نام دارند، ماه‌ها تا سال‌ها پس از عفونت بدون گردش در خون می‌توانند در بافت‌های محیطی و اندام‌های لنفاوی ثانویه باقی بمانند. هر ۲ نوع سلول T خاطره مقیم بافت $CD4^+$ و $CD8^+$، در بسیاری از انواع بافت‌های نرمال و بیمار در انسان و موش نظیر پوست، ریه، کبد، روده، مغز، گره‌های لنفاوی و طحال یافت شده‌اند. فرم رایج این سلول‌ها معمولاً با بیان مولکول‌های دخیل در حفظ آنها در بافت، همراه است. عمدهٔ سلول‌های T خاطره مقیم بافت، CD69 را بارز می‌کنند که همانگونه که قبلاً توضیح داده شد، بیان سطحی S1PR1 را مهار کرده و لذا به آنها این خصوصیت را می‌بخشد که نسبت به خروج به واسطهٔ S1P مقاوم شده و در بافت باقی بمانند. بسیاری از سلول‌های T خاطره مقیم بافت همچنین CD103 که به E-cadherin متصل می‌شود (مولکولی بیان شده توسط سلول‌های اپی‌تلیال) را بیان می‌کنند. براساس مدل‌های حیوانی و داده‌های حاصل از آنالیز بافت‌های انسانی، حضور سلول‌های T خاطره مقیم بافت با مقاومت در برابر عفونت مجدد توسط میکروب‌ها همراه است.

مهاجرت لنفوسیت‌های B

مهاجرت لنفوسیت‌های B برای ایمنی آداپتور مؤثر، بسیار مهم است هر چند که الگوهای مهاجرتی آنها با سلول‌های T متفاوت است. شروع پاسخ سلول‌های B به عفونت، از اندام‌های لنفاوی ثانویه آغاز شده و اغلب به کمک سلول‌های T وابسته می‌باشد. بنابراین پاسخ ابتدایی سلول‌های B نیازمند فعالیت‌های مهاجرتی سلول‌های B بکر است مشابه آنچه در مورد سلول‌های T بکر توضیح داده شد. با این حال، آنتی‌بادی‌های ترشحی، عملکرد مؤثر سلول‌های B را در مکان‌های دور از سلول‌های B انجام می‌دهند و این آنتی‌بادی‌ها (و نه خود سلول B) باید توسط خون به بافت‌های آلوده منتقل شوند. برخی از سلول‌های B ترشح کننده آنتی‌بادی که از سلول‌های B بکر در گره لنفی یا طحال تولید شده‌اند، به مغز استخوان یا بافت‌های مخاطی مهاجرت کرده، در آنجا باقی می‌مانند و برای مدت طولانی به ترشح آنتی‌بادی می‌پردازند.

بازگردش سلول‌های B فولیکولار بکر

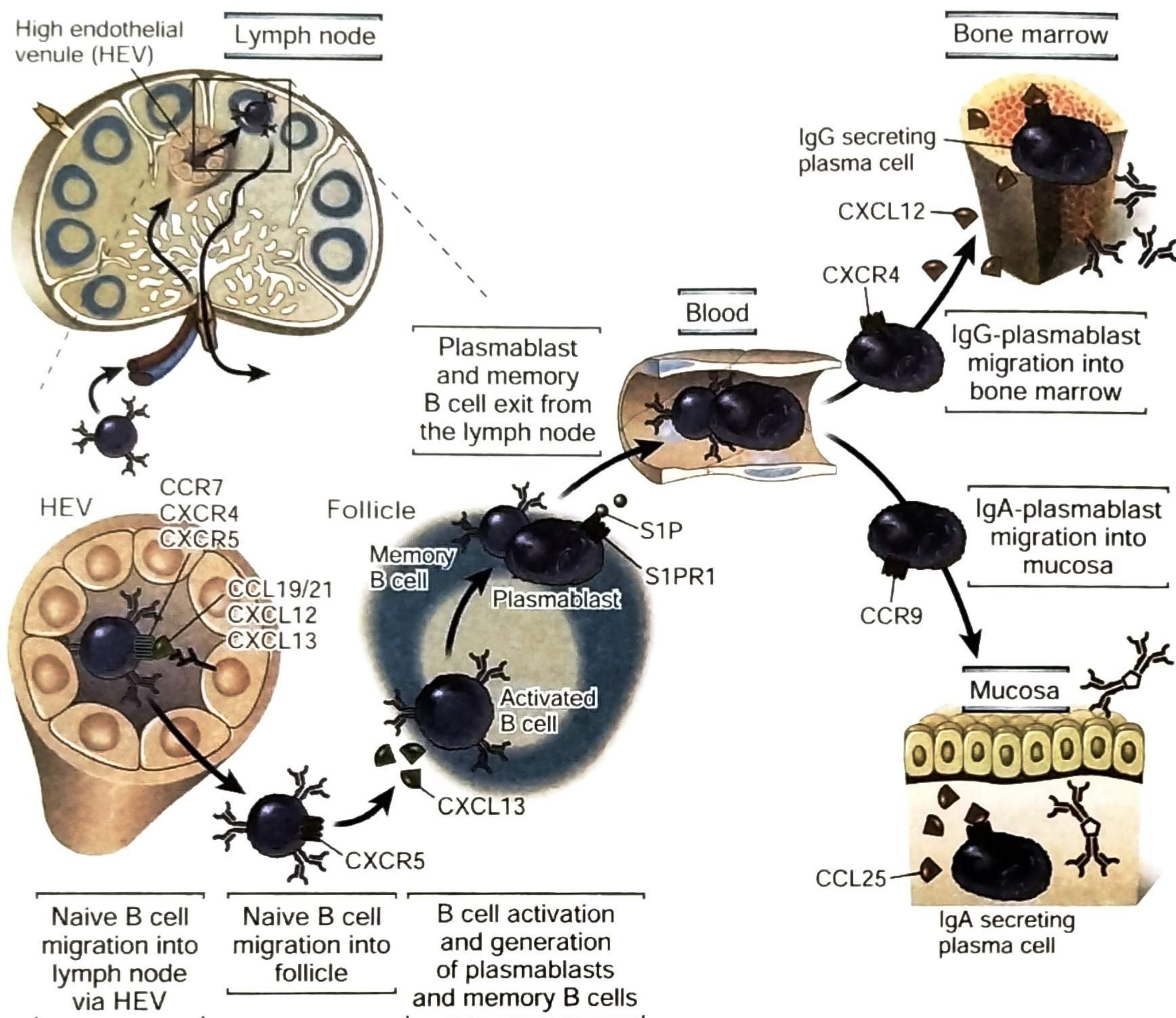
سلول‌های B فولیکولار بکر مکانیسم‌های پایه یکسانی را همانند سلول‌های T بکر جهت لانه‌گزینی و نیز خروج از بافت‌های لنفاوی ثانویه به‌کار می‌گیرند. زیرمجموعه‌های

متنوعی از سلول‌های B وجود دارد، اما بیشترین زیرمجموعهٔ دخیل در تولید آنتی‌بادی، سلول‌های B فولیکولار نام دارند که به توضیح در مورد فعالیت‌های مهاجرتی آنها خواهیم پرداخت. سلول‌های B نابالغ فولیکولار، مغز استخوان را از طریق خون ترک می‌کنند و از طریق ناحیه مارژینال وارد طحال می‌شوند، سپس به اطراف پولپ سفید مهاجرت می‌کنند. در طول بلوغ، سلول‌های B پذیرنده کموکاین CXCR5 را بارز می‌کنند که باعث حرکت آنها به پولپ سفید در پاسخ به کموکاین CXCL13 تولید شده توسط سلول‌های دندریتیک فولیکولار (FDCs) در فولیکول‌های لنفاوی می‌شود. هنگامی که بلوغ در پولپ سفید کامل می‌شود، سلول‌های B فولیکولار بکر از طریق روند وابسته به S1P مجدداً وارد گردش خون می‌شوند و در گره‌های لنفی و بافت‌های لنفاوی مخاطی لانه گزینی می‌کنند و یا به طحال باز می‌گردند. لانه گزینی سلول‌های B بکر از خون به گره‌های لنفی و پلاک‌های پیر در رودهٔ کوچک، نیازمند واکنش‌های غلتیدن روی HEV ها، فعال‌سازی اینتگرین‌ها توسط کموکاین‌ها و توقف پایدار می‌باشد، همانطور که قبلاً برای سلول‌های T بکر توصیف شد (شکل ۸-۳). این فرآیند به پذیرنده‌های کموکاینی CXCR4 و CCR7 و CXCR5 روی سلول‌های B بکر و لیگاندهای مربوطه، CXCL12 و CCL19/CCL21 و CXCL13 نیاز دارد. CCL19/CCL21 و CXCL12 روی HEV در گره‌های لنفاوی عرضه شده و ورود سلول‌های B بکر و خاطره به گره‌های لنفی را میانجی‌گری می‌کند. سپس CXCL13، سلول‌های B را به نواحی سلول‌های B در فولیکول‌ها جذب می‌کند. در پولپ سفید طحال HEV وجود ندارد، لذا مکانیسم لانه گزینی سلول‌های B بکر به پولپ سفید طحال هنوز به خوبی مشخص نشده است. لانه گزینی سلول‌های B بکر در پلاک‌های پیر در دیوارهٔ رودهٔ کوچک نیازمند CXCR5 و اینتگرین $\alpha_4\beta_7$ است که به MadCAM-1 متصل می‌شود. در طول دوره پاسخ‌دهی سلول B به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، سلول‌های B و سلول‌های T یاریگر باید به طور مستقیم با یکدیگر واکنش متقابل برقرار کنند. این موضوع با حرکات بسیار تنظیم‌شده هر دو نوع سلول در اندام‌های لنفاوی ثانویه ممکن می‌شود. این وقایع مهاجرتی موضعی و کموکاین‌های هماهنگ کننده آنها، با جزئیات در فصل ۱۲ مورد بحث قرار خواهند گرفت. اگر پس از چندین ساعت سلول B بکر توسط آنتی‌ژن در گره لنفی یا طحال فعال نگردد، به گرادیان S1P پاسخ داده، وارد جریان خون می‌شود و از این طریق در سایر اندام‌های لنفاوی ثانویه به گردش در خواهد آمد. در گرهٔ لنفی، سلول‌های B از طریق لنفاتیک وابران خارج شده و از طریق مجرای توراسیک وارد جریان خون می‌شوند. سلول‌های B در طحال به منطقه مارژینال مهاجرت کرده و سپس از طریق جریان مایعات از بخش پولپ قرمز وارد جریان خون می‌شوند.

مهاجرت پلاسمابلاست‌های ترشح کننده آنتی‌بادی و سلول‌های B خاطره

پلاسمابلاست‌های مشتق از سلول‌های B فولیکولار از اندام‌های لنفاوی ثانویه خارج شده و در مغز استخوان یا بافت‌های مخاطی لانه‌گزینی می‌کنند و در آنجا به پلاسماسل‌های با عمر طولانی تمایز پیدا کرده و به ترشح آنتی‌بادی می‌پردازند (شکل ۸-۳ را ببینید). اگر یک سلول B بکر توسط آنتی‌ژن در یک غدهٔ لنفاوی ثانویه فعال گردد، به سلول‌های ترشح کننده آنتی‌بادی به نام پلاسمابلاست تمایز می‌یابد. برخی از این پلاسمابلاست‌ها در اندام‌های لنفاوی ثانویه به پلاسماسل‌های با عمر کوتاه تبدیل شده و به صورت موضعی به تولید آنتی‌بادی می‌پردازند. با این حال، پلاسمابلاست‌ها به عنوان پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی و نیز به دنبال کمک سلول‌های T به سلول‌های B (در فصل ۱۲ توضیح داده شده است)، در مراکز زایگر فولیکول‌های لنفاوی تولید می‌شوند. این پلاسمابلاست‌ها به واسطهٔ S1P از بافت‌های لنفاوی ثانویه خارج شده و وارد جریان خون می‌شوند. بسیاری از این سلول‌ها در مغز استخوان و نیز در بافت‌های مخاطی لانه گزینی کرده و در آنجا به پلاسماسل‌های باعمر طولانی تبدیل می‌شوند و نیز در بافت‌های مخاطی لانه گزینی کرده و در آنجا به پلاسماسل‌های با عمر طولانی تبدیل می‌شوند و برای مدت‌های طولانی به تولید و ترشح آنتی‌بادی می‌پردازند.

بیشتر سلول‌های B خاطره در مراکز زایگر اندام‌های لنفاوی ثانویه به همراه پلاسمابلاست‌ها تولید می‌شوند. برخی از این سلول‌های خاطره به همراه پلاسمابلاست‌ها به مغز استخوان یا نواحی مخاطی مهاجرت می‌کنند در حالی که به نظر می‌رسد برخی دیگر از طریق اندام‌های لنفاوی ثانویه



شکل ۸-۳. مهاجرت سلول‌های B. سلول‌های B بکر از طریق وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند (HEV) به گره‌های لنفاوی و بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط وارد می‌شوند. سپس به فولیکول‌ها مهاجرت کرده فعال و به سلول‌های تولید کنندهٔ آنتی‌بادی متمایز می‌شوند. برخی از آنها پلاسمابلاست‌هایی هستند که به جریان خون وارد می‌شوند و به مغز استخوان و بافت‌های مخاطی، جایی که تمایز کامل به پلاسماسل رخ می‌دهد، مهاجرت می‌کنند. پلاسماسل‌های تولیدکنندهٔ ایمونوگلبولین G (IgG) ممکن است در هر بافت لنفوئیدی تولید گردند. پلاسماسل‌های تولیدکنندهٔ IgA عمدتاً در گره‌های لنفاوی مزانتر یا بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط تولید می‌شوند و در بافت‌های مخاطی لانه گزینی می‌کنند. سایر سلول‌های B که وارد فولیکول‌ها می‌شوند به سلول‌های B خاطره تمایز می‌یابند، برخی از آنها وارد جریان خون می‌شوند. رسپتورهای کموکاینی و کموکاین‌های دخیل در این مراحل نشان داده شده‌اند. همچنین، مولکول‌های چسبان در مهاجرت از HEV و عروق خونی به درون بافت‌ها دخالت دارند، همانگونه که در متن شرح داده شده است.

مجدداً به گردش خون باز می‌گردند. فعالسازی دوباره سلول‌های B خاطره پس از قرارگیری مجدد در معرض آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروبی باعث ایجاد واکنش‌های جدید در مراکز زایگر اندام‌های لنفاوی می‌گردد. به طور کلی، مکانیسم‌های حاکم بر مهاجرت سلول‌های B و بازگردش آنها به خوبی شناخته نشده است.

زیررده‌های سلول‌های B فعال که به تولید انواع خاص آنتی‌بادی‌ها متعهد شده‌اند، از اندام‌های لنفاوی

ثانویه به بافت‌های اختصاصی مهاجرت می‌کنند جایی که به پلاسماسل‌های با عمر طولانی تمایز می‌یابند (شکل ۸-۳ را ببینید). همانطور که در فصل‌های بعدی توصیف خواهد شد، سلول‌های B در پاسخ به آنتی‌ژن، به سلول‌های تولیدکنندۀ انواع مختلف آنتی‌بادی‌ها، که ایزوتیپ (یا کلاس) نامیده می‌شوند، تمایز می‌یابند که هر ایزوتیپ عملکرد اجرایی منحصر به خود را دارد. تغییرات ژنتیکی که تعیین می‌کند کدام ایزوتیپ توسط سلول‌های B بیان شود قبل از تمایز به پلاسمابلاست و نهایتاً، پلاسماسل رخ می‌دهد. سلول‌های B که متعهد به تولید آنتی‌بادی ایزوتیپ IgG شده‌اند به پلاسمابلاست‌هایی تمایز پیدا خواهند کرد که عمدتاً به مغز استخوان مهاجرت می‌کنند و بر این اساس بیشتر پلاسماسل‌های مستقر در مغز استخوان، آنتی‌بادی‌های IgG را تولید می‌کنند که سپس در بدن از طریق جریان خون توزیع می‌شوند. سلول‌های B فعال شده در MALT معمولاً به بروز ایزوتایپ IgA آنتی‌بادی و پلاسمابلاست‌های تولیدکنندۀ IgA متعهد می‌شوند و این سلول‌های متعهد ممکن است به طور اختصاصی در بافت‌های مخاطی لانه‌گزینی کنند. تمایز موضعی سلول‌های B به سلول‌های ترشح کننده IgA در بافت‌های مخاطی لنفاوی که با لانه‌گزینی این سلول‌ها در مخاط همراه می‌شود دفاع علیه تهاجم میکروبی را از طریق سدهای مخاطی ارتقاء می‌دهد. همانطور که بعداً با جزئیات بیشتر در فصل ۱۴ بحث خواهیم کرد، IgA به طور مؤثر در لومن بافت‌های دارای پوشش اپی‌تلیوم مخاطی همانند روده و راه تنفسی ترشح می‌شود.

مکانیسم‌هایی که توسط آنها جمعیت‌های سلول B مختلف به بافت‌های متفاوت مهاجرت می‌کنند، همانطور که انتظار می‌رود، با مکانیسم‌هایی که برای مهاجرت اختصاصی بافتی سلول‌های T اجرایی توصیف شد، مشابهت دارند و به بروز ترکیب‌های مشخصی از مولکول‌های چسبان و پذیرنده‌های کموکاینی روی هر زیررده سلول B بستگی دارند. برای مثال، پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgG لانه‌گزین در مغز استخوان، VLA-4 و CXCR4 را بارز می‌کنند که به ترتیب به VCAM-1 و CXCL12 بارز شده روی سلول‌های اندوتلیال سینوزوئیدی مغز استخوان متصل می‌شوند. برعکس، پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA لانه‌گزین در مخاط، $\alpha_4\beta_7$ و CCR9 را بارز می‌کنند که به ترتیب به MadCAM-1 و CCL25 متصل می‌شوند که روی سلول‌های اندوتلیال مخاطی بارز می‌گردند. سلول‌های B ترشح‌کننده IgG نیز به مناطق التهاب مزمن در بافت‌های مختلف فراخوانده می‌شوند و این الگوی لانه‌گزینی می‌تواند به بیان CXCR3 و VLA-4 روی این سلول‌های B و اتصال آنها به VCAM-1، CXCL9 و CXCL10 نسبت داده شود که معمولاً روی سطح اندوتلیال در محل‌های التهابی مزمن یافت می‌شوند.

خلاصه

- مهاجرت لکوسیتی از خون به بافت‌ها از طریق وریدچه‌های پس مویرگی اتفاق می‌افتد و به کموکاین‌ها و نیز مولکول‌های چسبان بارز شده روی لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال عروقی بستگی دارد.
- سلکتین‌ها، مولکول‌های چسبان متصل‌شونده به کربوهیدرات هستند که واسطۀ واکنش‌های متقابل با میل پیوندی کم لکوسیت‌ها با سلول‌های اندوتلیال به عنوان اولین مرحله در مهاجرت لکوسیتی از خون به بافت‌ها می‌باشند. E-selectin و P-selectin روی سلول‌های اندوتلیال فعال شده بارز می‌شوند و به لیگاندهای سلکتین روی لکوسیت‌ها متصل می‌شوند و L-selectin روی لکوسیت‌ها بارز می‌شود و به لیگاندهای روی سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شود.
- اینتگرین‌ها یک خانواده بزرگ از مولکول‌های چسبان هستند، برخی از آنها باعث ایجاد اتصال محکم لکوسیت‌ها با اندوتلیوم فعال شده می‌شوند که یک مرحله مهم در مهاجرت لکوسیتی از خون به بافت‌ها است. اینتگرین‌های لکوسیتی مهم شامل LFA-1 و VLA-4 هستند که به ترتیب به ICAM-1 و VCAM-1 روی سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شوند. کموکاین‌ها و سایر سیگنال‌ها در محل‌های عفونت، میل پیوندی اینتگرین‌ها بر سطح لکوسیت‌ها را افزایش می‌دهند و سایتوکاین‌های مختلف (IL-1 و TNF) بروز لیگاندهای اینتگرینی را بر سطح آندوتلیوم می‌افزایند.
- کموکاین‌ها خانواده‌ای از پروتئین‌ها هستند که زمان و

چگونگی مهاجرت لکوسیت‌ها به سمت و به درون بافت‌ها را تنظیم می‌نمایند و نیز مکان‌های عملکردی لنفوسیت‌ها و سلول‌های DC در اندام‌های لنفاوی را سازماندهی می‌کنند. کموکاین‌ها به گیرنده‌های خود در سطح لکوسیت‌ها متصل شده و سیگنال افزایش میل اینتگرین‌های سطح لکوسیت و نیز کموکاینزیس لکوسیت‌ها را در امتداد شیب غلظتی کموکاین‌ها، ارسال می‌کنند. انواع مختلف لکوسیت‌ها و نیز لکوسیت‌ها در مراحل مختلف تمایز خود، پذیرنده‌های کموکاینی متفاوتی را بیان می‌کنند. همچنین، نوع کموکاین‌های موجود در بافت‌ها یا سلول‌های اندوتلیال با کموکاین‌های موجود در مناطق التهابی و بافت‌های مختلف، متفاوت است.

- مهاجرت لکوسیتی از خون به بافت‌ها نیازمند یک سری وقایع پشت سر هم از واکنش‌های متقابل با سلول‌های اندوتلیال است که با اتصال لکوسیتی با میل پیوندی کم و غلتیدن در طول سطح اندوتلیال آغاز می‌گردد (که با واسطهٔ سلکتین‌ها و لیگاندهای سلکتین انجام می‌شود). سپس کموکاین‌های بارز شده بر روی سلول‌های اندوتلیال به پذیرنده‌های کموکاینی روی لکوسیت‌های غلطان متصل شده و باعث تولید سیگنال‌هایی می‌گردد که افینیتی اینتگرین‌های سطح لکوسیت‌ها را افزایش می‌دهد. سپس، لکوسیت‌ها به طور محکم به اندوتلیوم متصل می‌شوند که از طریق واکنش‌های متقابل اینتگرین‌های لکوسیتی می‌باشد که به لیگاندهایی از خانواده بزرگ Ig بر روی اندوتلیوم متصل می‌شوند. در نهایت، لکوسیت‌ها در امتداد اتصالات بین سلولی بین سلول‌های اندوتلیال حرکت کرده و به درون بافت وارد می‌شوند.
- بازگردش لکوسیتی، فرآیندی است که توسط آن لنفوسیت‌های بکر به طور دائم از خون به اندام‌های لنفاوی ثانویه مهاجرت می‌کنند و از طریق لنفاتیک‌ها به داخل خون باز می‌گردند و به اندام‌های لنفاوی ثانویه دیگر می‌روند. این فرآیند، شانس برخورد سلول T یا B بکر با آنتی‌ژنی را که می‌شناسد به حداکثر می‌رساند و برای آغاز پاسخ‌های ایمنی مهم است.
- سلول‌های B و T بکر به طور ترجیحی به اندام‌های لنفاوی ثانویه مهاجرت می‌کنند، در گره‌های لنفی و پلاک‌های پیر این فرآیند از طریق اتصال L-selectin روی لنفوسیت‌ها به ادرسین گره لنفی محیطی روی HEV ها در گره‌های لنفی و پذیرنده CCR7 روی لنفوسیت‌ها که به کموکاین‌های CCL19 و CCL21 تولید شده در گره‌های لنفی متصل می‌شوند، انجام می‌پذیرد. در پولپ سفید طحال، HEV وجود ندارد و مهاجرت سلول‌های B و T به طحال به خوبی شناخته نشده است.
- در نواحی سلول‌های T غدد لنفاوی و طحال، سلول‌های T بکر به طور پایدار در امتداد شبکهٔ FRC حرکت کرده و به DCهای متصل شده به FRC برهم واکنش می‌دهد. اگر سلول T با DCای برخورد کند که در سطح خود آنتی‌ژن را عرضه کرده باشد آنتی‌ژن را شناسایی نموده، سلول T فعال شده و سلول‌های مجری و خاطره تولید می‌کند. اگر سلول T نتواند در عرض چند ساعت آنتی‌ژن مورد نظر خود را بیابد، گرهٔ لنفاوی به واسطهٔ S1PR سطح خود و گرادیان S1P از طریق لنفاتیک وابران ترک خواهد کرد.
- سلول‌های B بکری که وارد بافت‌های لنفاوی ثانویه شده‌اند، در پاسخ به گرادیان کموکاین CXCL13 متصل به پذیرندهٔ CXCR5 روی سلول‌های B، به فولیکول‌ها مهاجرت می‌کنند. در داخل فولیکول، سلول‌های B روی شبکه رتیکولار ایجاد شده توسط سلول‌های دندرتیک فولیکولی (FDC) حرکت کرده و احتمالاً به آنتی‌ژن نمایش داده شده روی سایر سلول‌های موجود در فولیکول متصل می‌شوند.
- لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره‌ای که با تحریک آنتی‌ژنی سلول‌های بکر تولید می‌شوند از گره‌لنفی با یک فرآیند وابسته به S1P خارج می‌شوند. سلول‌های T اجرایی، بیان L-selectin و CCR7 را کاهش داده و بروز اینتگرین‌ها و لیگاندهای E-selectin و P-selectin را افزایش می‌دهند و این مولکول‌ها اتصال به اندوتلیوم در مناطق التهابی محیطی را انجام می‌دهند. لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره‌ای همچنین پذیرنده‌هایی برای کموکاین‌هایی بارز می‌کنند که در بافت‌های محیطی عفونی تولید می‌شوند.

- سلول‌های B بکری که توسط آنتی‌ژن در غدد لنفاوی، طحال و یا بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط فعال می‌شوند ممکن است به پلاسماسل‌های تولیدکننده آنتی‌بادی با عمر کوتاه متمایز شوند که در اندام‌های لنفاوی ثانویه باقی می‌مانند. با کمک سلول‌های T، برخی از سلول‌های B ممکن است به پلاسمابلاست‌هایی متمایز شوند که از طریق خون به مغز استخوان یا مناطق مخاطی مهاجرت می‌کنند، جایی که می‌توانند با تمایز به پلاسماسل‌های با عمر طولانی، تا یک دورهٔ طولانی به ترشح آنتی‌بادی بپردازند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Adhesion Molecules

Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:678–689.

McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res.* 2015;107:331–339.

Muller WA. Localized signals that regulate transendothelial migration. *Curr Opin Immunol.* 2016;38:24–29.

Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:692–704.

Chemokines and Other Regulators of Migration

Bromley SK, Mempel TR, Luster AD. Orchestrating the orchestrators: chemokines in control of T cell traffic. *Nat Immunol.* 2008;9:970–980.

Cyster JG, Schwab SR. Sphingosine-1-phosphate and lymphocyte egress from lymphoid organs. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:69–94.

Lian J, Luster AD. Chemokine-guided cell positioning in the lymph node orchestrates the generation of adaptive immune responses. *Curr Opin Cell Biol.* 2015;36:1–6.

Lu E, Cyster JG. G-protein coupled receptors and ligands that organize humoral immune responses. *Immunol Revs.* 2019;289:158–172.

Schulz O, Hammerschmidt SI, Moschovakis GL, Forster R. Chemokines and chemokine receptors in lymphoid tissue dynamics. *Annu Rev Immunol.* 2016;34:203–242.

Sokol CL, Luster AD. The chemokine system in innate immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7:a016303.

Zlotnik A, Yoshie O. The chemokine superfamily revisited. *Immunity.* 2012;36:705–716.

Lymphocyte Migration Through Lymphoid Tissues and Into Inflammatory Sites

Girard JP, Moussion C, Forster R. HEVs, lymphatics and homeostatic immune cell trafficking in lymph nodes. *Nat Rev Immunol.* 2012;12:762–773.

*Gowans JL, Knight EJ. The route of re-circulation of lymphocytes in the rat. *P Roy Soc B-Biol Sci.* 1964;159:257–282 *(This and other papers from the Gowans laboratory describe rat thoracic duct cannulation studies that first demonstrated lymphocyte recirculation.)*

Hunter MC, Teijeira A, Halin C. T cell trafficking through lymphatic vessels. *Front Immunol.* 2016;7:613.

*Mackay CR, Marston WL, Dudler L. Naive and memory T cells show distinct pathways of lymphocyte recirculation. *J Exp Med.* 1990;171:801–817. *(This study, involving phenotypic analysis of T cells in afferent and efferent lymphatics of sheep, showed for the first time that naive and previoulsy activated/memory T cells follow different recirculation routes.)*

Masopust D, Schenkel JM. The integration of T cell migration, differentiation and function. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:309–320.

Permanyer M, Bosnjak B, Forster R. Dendritic cells, T cells and lymphatics: dialogues in migration and beyond. *Curr Opin Immunol.* 2018;53:173–179.

Qi H, Kastenmuller W, Germain RN. Spatiotemporal basis of innate and adaptive immunity in secondary lymphoid tissue. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2014;30:141–167.

فصل ۴





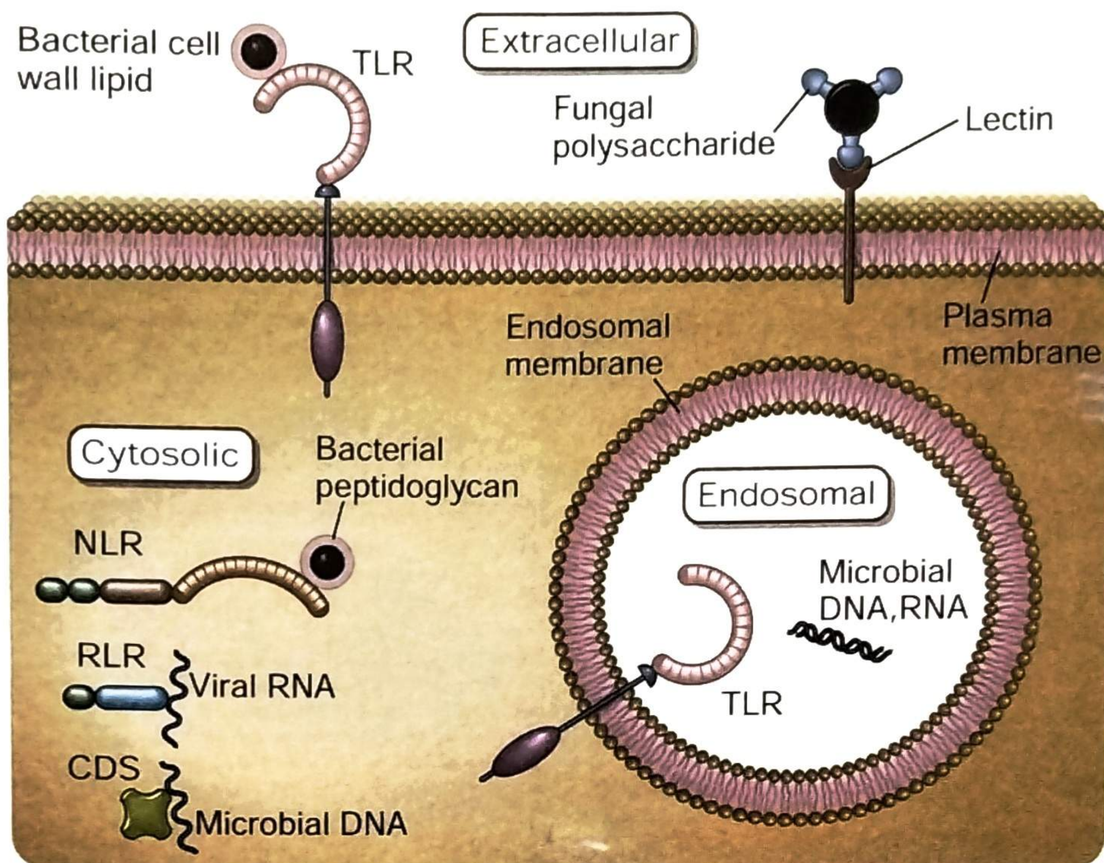
ایمنی ذاتی

مروری بر ایمنی ذاتی

واژهٔ **ایمنی ذاتی** اشاره به مکانیسم‌های دفاعی دارد که همیشه حضور داشته، آمادهٔ مقابله با میکروب‌ها و سایر عوامل مهاجم می‌باشد. سیستم ایمنی ذاتی که به طور خلاصه در فصل اول معرفی شد، شامل سلول‌ها و مولکول‌های محلول بسیاری در بافت‌ها و خون می‌باشند که از تهاجم میکروب‌ها و تثبیت عفونت جلوگیری می‌کنند. اگر میکروب‌ها در بدن جای پا پیدا کنند، پاسخ‌های ایمنی ذاتی دفاع اولیه را فراهم می‌کنند، قبل از اینکه پاسخ‌های ایمنی آداپتیو ایجاد شوند (شکل ۱-۱ را ببینید). در این فصل ما اجزاء، ویژگی و مکانیسم‌های ضد میکروبی سیستم ایمنی ذاتی را با جزئیات بیشتر تشریح خواهیم کرد. تمرکز بیشتر فصل‌های بعدی این کتاب بر نقش پاسخ ایمنی آداپتیو در دفاع میزبان و بیماری می‌باشد.

عملکردهای پاسخ‌های ایمنی ذاتی

ایمنی ذاتی اولین خط دفاعی بر علیه عفونت‌ها می‌باشد و چندین عملکرد ضروری را انجام می‌دهد که ما را در برابر



شکل ۱-۴. موقعیت‌های سلولی پذیرنده‌های شناساگر الگوی سیستم ایمنی ذاتی. برخی از مولکول‌های شناساگر الگو شامل اعضای خانواده TLR (شکل ۲-۴ را ببینید) و پذیرنده‌های لکتین می‌باشند که روی سطح سلول بارز می‌شوند، جایی که می‌توانند به الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن‌های خارج سلولی متصل شوند. سایر TLR ها روی غشاء اندوزومی بارز شده و اسیدهای نوکلئیک میکروب‌های فاگوسیتوز شده به وسیله سلول را شناسایی می‌کنند. علاوه بر این، سلول‌ها دارای حسگرهای سیتوزولی عفونت میکروبی هستند، از جمله پروتئین‌های خانواده NLRها، RLRها، و CDS. تنها نمونه‌های منتخبی از PAMPهای میکروبی شناسایی شده توسط این رسپتورها نشان داده شده است. پذیرنده‌های سیتوزولی که محصولات سلول‌های آسیب دیده (DAMPs) و همچنین برخی میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند، در شکل ۴-۴ نشان داده شده است. CDS، حسگر سیتوزولی DNA؛ NLR، پذیرنده شبه NOD؛ RLR، پذیرنده شبه RIG؛ TLR، پذیرنده شبه Toll.

میکروب‌ها و آسیب بافتی محافظت می‌کند. اجزاء اصلی سیستم ایمنی ذاتی شامل سد اپی‌تلیال، که مانع ورود میکروب‌ها می‌شود؛ سلول‌های نگهبان بافتی شامل ماکروفاژها، ماست‌سل‌ها و سلول‌های دندریتیک (DC) که میکروب‌های عبور یافته از اپی‌تلیال را شناسایی کرده و پاسخ‌های میزبان را آغاز می‌کنند؛ سلول‌های سفید خون (لکوسیت‌ها)، شامل نوتروفیل‌ها، منوسیت‌هایی که در بافت‌ها تبدیل به ماکروفاژها می‌شوند، سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و سایر سلول‌ها می‌باشد که از خون به بافت‌ها وارد شده و میکروب‌هایی که از طریق اپی‌تلیال حمله کرده‌اند و همچنین سلول‌های آسیب دیده میزبان را حذف می‌کنند.

همچنین، ایمنی ذاتی دارای چندین نوع از پروتئین‌های پلاسمایی می‌باشد که با میکروب‌های داخل و خارج گردش خون مبارزه می‌کنند. ما بعداً در این فصل در مورد عملکرد هر یک از این موارد بحث خواهیم کرد. انواع بسیاری از سلول‌های دیگر از جمله سلول‌های اپی‌تلیال و سایر سلول‌های بافتی، نیز دارای مکانیسم‌های ذاتی جهت دفاع از خود در برابر میکروب‌ها می‌باشند.

- ***دو نوع اصلی پاسخ‌های سیستم ایمنی ذاتی که در برابر میکرب‌ها حفاظت ایجاد می‌کنند، التهاب و دفاع ضدویروسی است.*** التهاب فرآیندی است که

توسط آن لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسمایی در گردش به محل عفونت در بافت‌ها فراخوانده شده و جهت انهدام و حذف عوامل مهاجم فعال می‌شوند. همچنین التهاب واکنش اصلی علیه سلول‌های مرده یا آسیب دیده غیرمرتبط با عفونت و تجمعات مواد غیرطبیعی در سلول‌ها و بافت‌ها است. مکانیسم‌های دفاع ضد ویروسی از تکثیر ویروس جلوگیری کرده و باعث افزایش کشته‌شدن سلول‌های آلوده می‌گردد، بنابراین منجر به حذف ذخایر عفونت ویروسی بدون واکنش التهابی می‌گردد (اگرچه التهاب ممکن است در دفاع علیه ویروس‌ها مشارکت داشته باشد).

پاسخ‌های ایمنی ذاتی ویژگی‌های کلی مهمی دارند.

- ***دفاع فیزیکی و شیمیایی در سدهای اپی‌تلیالی، مانند پوست و پوشش مجاری گوارشی و تنفسی مانع ورود میکروب می‌گردد.*** میکروب‌ها تنها هنگامی که قادر به عبور از اپی‌تلیال باشند، توانایی کلونیزه شدن در بافت‌ها را دارند. اگر این سدها آسیب ببینند و یا اینکه میکروب‌ها قادر به نفوذ در آنها باشند، پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو جهت ایجاد مسیرهای دفاعی بعدی فعال می‌گردند.
- ***ایمنی ذاتی نخستین پاسخ در برابر میکروب‌ها است که موجب کنترل یا حذف عفونت توسط بسیاری از پاتوژن‌ها در بدن میزبان می‌شود.*** این پاسخ‌ها توسط میکروب‌هایی که از سدهای اپی‌تلیال عبور می‌کنند فعال می‌شوند. پاسخ‌ها توسط سلول‌های مقیم بافت و سایر سلول‌ها و پروتئین‌های پلاسمایی فراخوان شده از خون در فرآیند التهاب ایجاد می‌شوند. اهمیت ایمنی ذاتی در دفاع میزبان با مطالعات تجربی و مشاهدات بالینی ثابت شده است. این مطالعات نشان داده‌اند کمبودها، مهار یا حذف هر یک از مکانیسم‌های مختلف ایمنی ذاتی، استعداد ابتلاء به عفونت‌ها را به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد، حتی زمانی که سیستم ایمنی آداپتیو دست‌نخورده و کارا باشد. بسیاری از میکروب‌های پاتوژن، استراتژی‌هائی را جهت مقابله با ایمنی ذاتی به کار می‌گیرند و این استراتژی‌ها در بیماری‌زایی میکروب‌ها نقش اساسی دارند. پاسخ‌های ایمنی ذاتی به چنین میکروب‌هایی، عفونت را تا زمانی که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو فعال شوند، کنترل می‌کنند. پاسخهای ایمنی آداپتیو که اغلب قویتر و اختصاصی‌تر هستند، در حذف میکروبهایی که در برابر مکانیسم‌های دفاعی ایمنی ذاتی مقاومت نشان می‌دهند، نقش اساسی دارند.
- ***مکانیسم‌های ایمنی ذاتی سلول‌های آسیب دیده را حذف کرده و فرآیند ترمیم بافت را آغاز می‌نمایند.*** این مکانیسم‌ها مولکول‌های میزبان را، که از سلول‌های مرده، آسیب دیده و یا تحت استرس تولید، آزاد و یا در آنها مجتمع می‌شوند، شناسایی کرده و به آنها پاسخ می‌دهند. آسیبی که این پاسخ‌های ذاتی را آغاز می‌کند، ممکن است در هر یک از دو وضعیت وجود عفونت و یا فقدان آن، که با حضور سلول‌های استریل و آسیب بافتی همراه است، روی دهد.
- ***پاسخ‌های ایمنی ذاتی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را تحریک می‌کند و ماهیت این پاسخ‌ها را طوری تحت تأثیر قرار می‌دهد که بتوانند در برابر انواع مختلف میکروب‌ها به طور مؤثری عمل نمایند.*** بنابراین، ایمنی ذاتی نه تنها به عنوان خط دفاعی اولیه بلافاصله بعد از عفونت عمل می‌کند، بلکه سیگنال های خطری فراهم می‌کند که سیستم ایمنی آداپتیو را برای پاسخ‌دهی آگاه می‌سازد. علاوه بر این، اجزاء مختلف پاسخ ایمنی ذاتی اغلب در برابر انواع مختلف میکروب‌ها واکنش متفاوتی نشان می‌دهند (برای نمونه، باکتری‌های خارج سلولی در مقایسه با ویروس‌های داخل سلولی) و بنابراین پاسخ ایمنی آداپتیو ایجاد شده را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در مورد این مطلب در انتهای فصل دوباره بحث خواهیم کرد.

ویژگی‌های مقایسه‌ای ایمنی ذاتی و آداپتیو

به منظور درک اینکه چگونه ایمنی ذاتی و آداپتیو یکدیگر را به منظور حفاظت علیه پاتوژن‌ها تکمیل می‌کنند، مشخص کردن تفاوت‌های مهم آنها آموزنده می‌باشد.

- پاسخ‌های ایمنی ذاتی علیه یک میکروب به سرعت ایجاد می‌شوند و نیاز به برخورد قبلی با میکروب ندارند. به عبارت دیگر، مولکول‌ها و سلول‌های اجرایی ایمنی ذاتی حتی قبل از عفونت در مقادیر کافی وجود دارند و

کاملاً عملکردی می‌باشند یا اینکه به سرعت توسط میکروب‌ها جهت مهار، کنترل یا حذف عفونت‌ها فعال می‌شوند. در مقابل، پاسخ‌های ایمنی آداپتیو مؤثر علیه میکروب تازه وارد شده در عرض بیش از چندین روز تکامل می‌یابند تا کلون‌های لنفوسیت‌های بکر اختصاصی آنتی‌ژن گسترش یابند و به سلول‌های اجرایی عملکردی متمایز شوند.

- در اکثر پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها، تغییر قابل توجهی در کیفیت یا شدت پاسخ ایمنی ذاتی ضد یک میکروب به دنبال تماس‌های مکرر وجود ندارد. به این معنی که خاطره کمی وجود دارد یا اصلاً وجود ندارد. در مقابل، تماس مکرر با یک میکروب سرعت، شدت و کارایی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را افزایش می‌دهد. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد ایمنی ذاتی دارای مقداری خاطره (memory) می‌باشد به این ترتیب که شدت پاسخ‌های ماکروفاژ و سلول کشنده طبیعی (NK) به عفونت‌های خاصی به دنبال عفونت‌های متوالی افزایش می‌یابد. این که چقدر این پاسخ‌های ذاتی خاطره مانند اختصاصی هستند، کدام ویروس‌ها و چه تعداد میکروب قادر به ایجاد آن هستند و آیا چنین پاسخ‌هایی در افزایش مصونیت علیه عفونت‌های مکرر نقش دارند، مشخص نیست.
- همان طور که بعداً شرح داده می‌شود، سیستم‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو در اختصاصیت برای ساختارهای میکروبی و در تنوع پذیرنده‌های خود بسیار متفاوت می‌باشند.

تکامل ایمنی ذاتی

ایمنی ذاتی از لحاظ فیلوژنی قدیمی‌ترین بخش سیستم ایمنی می‌باشد. ایمنی ذاتی همزمان با تکامل میکروب‌ها، به منظور حفاظت تمامی ارگانیسم‌ها در برابر عفونت‌ها تکامل یافته است. برخی اجزاء سیستم ایمنی ذاتی پستانداران شباهت زیادی به اجزایی در گیاهان و حشرات دارند که مؤید آن است که این اجزاء سال‌ها قبل از اجداد مشترک در حین تکامل ایجاد شده‌اند. برای مثال پپتیدهایی که برای باکتری‌ها و قارچ‌ها سمی هستند و دیفنسین‌ها (defensins) نامیده می‌شوند، در گیاهان و پستانداران یافت می‌شوند و در هر دو شکل حیات، ساختار سوم مشابهی دارند. خانواده‌ای از پذیرنده‌ها که بعداً در این فصل به تفصیل بحث می‌شوند، پذیرنده‌های شبه–Toll (Toll-like receptors) نامیده می‌شوند. این پذیرنده‌ها، میکروب‌های پاتوژن را شناسایی کرده و مکانیسم‌های دفاعی ضد میکروبی را فعال می‌کنند. پذیرنده‌های شبه- Toll در هر شکلی از حیات در درخت تکاملی از حشرات تا پستانداران یافت شده‌اند. مسیر اصلی انتقال سیگنال که پذیرنده‌های شبه- Toll برای فعال کردن سلول‌ها مورد استفاده قرار می‌دهند، مسیر NF-κB (nuclear factor kappa B) در پستانداران است که در طول تکامل به طور قابل توجهی حفظ شده است. در حقیقت، اغلب مکانیسم‌های دفاعی ایمنی ذاتی که در این فصل بحث می‌شوند در ابتدای تکامل، پس از ایجاد ارگانیسم‌های پرسلولی پیچیده، حدود ۷۵۰ میلیون سال پیش ایجاد شده‌اند. در مقابل، سیستم ایمنی آداپتیو تنها در مهره‌دارانی که حدود ۳۵۰ تا ۵۰۰ میلیون سال قبل تکامل یافته‌اند، قابل شناسایی بوده است. یک گواهی حاکی بر اهمیت ایمنی ذاتی این است که ژنوم انسان دارای تقریباً ۸۵۰ ژن است که به طور مستقیم با پاسخ‌های ایمنی ذاتی مرتبط می‌باشند، در حالی که این تعداد برای ایمنی آداپتیو در حدود ۵۷۵ ژن است.

ما بحث خود را در مورد ایمنی ذاتی با توضیح اینکه چگونه سیستم ایمنی ذاتی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده میزبان را شناسایی می‌کند، شروع می‌کنیم. سپس درباره اجزای ایمنی ذاتی و عملکردهای آنها در دفاع میزبان بحث خواهیم کرد.

شناسایی میکروب‌ها و آسیب‌های خودی به وسیلهٔ سیستم ایمنی ذاتی

ویژگی‌های شناسایی ایمنی ذاتی برای مقابله با میکروب‌ها تکامل یافته است که از جنبه‌های متعددی با ویژگی‌های سیستم ایمنی آداپتیو متفاوت می‌باشد (جدول ۱-۴).

پاسخ ایمنی ذاتی با شناسایی مجموعه نسبتاً محدودی از ساختارهای مولکولی فعال می‌شود. این مجموعه شامل محصولات میکروب‌ها بوده و یا ساختارهایی هستند که توسط سلول‌های آسیب دیده یا مرده میزبان بارز می‌شوند. تخمین زده می‌شود که سیستم ایمنی ذاتی تنها حدود ۱۰۰۰ محصول میکروبی و سلول آسیب دیده را شناسایی می‌کند. در مقابل، سیستم ایمنی آداپتیو به صورت بالقوه می‌تواند

جدول ۱-۴. ویژگی ایمنی ذاتی و آداپتیو

	Innate Immunity	Adaptive Immunity
Specificity	For structures shared by classes of microbes (pathogen-associated molecular patterns) Different microbes Identical lectin-like receptors	For structural detail of microbial molecules (antigens); may recognize nonmicrobial antigens Different microbes Distinct antibody molecules
Number of microbial molecules recognized	About 1000 molecular patterns (estimated)	>10^7 antigens
Receptors	Encoded in germline; limited diversity (pattern recognition receptors) Toll-like receptor *N*-formyl methionyl receptor Mannose receptor Scavenger receptor	Encoded by genes produced by somatic recombination of gene segments; greater diversity Ig TCR
Number and types of receptors	<100 different types of invariant receptors	Only two types of receptors (Ig and TCR), with millions of variations of each
Distribution of receptors	Nonclonal: identical receptors on all cells of the same lineage	Clonal: clones of lymphocytes with distinct specificities express different receptors
Genes encoding receptors	Germline encoded, in all cells	Formed by somatic recombination of gene segments only in B and T cells
Discrimination of self and nonself	Yes; healthy host cells are not recognized or they may express molecules that prevent innate immune reactions	Yes; based on elimination or inactivation of self reactive lymphocytes; may be imperfect (giving rise to autoimmunity)

Ig, Immunoglobulin; *TCR*, T cell antigen receptor.

میلیون‌ها آنتی‌ژن میکروبی مختلف را شناسایی کند، و همچنین می‌تواند آنتی‌ژن‌های محیطی غیرمیکروبی و آنتی‌ژن‌های خودی، که به طور طبیعی در بافت‌های سالم حضور دارند، شناسایی کند.

سیستم ایمنی ذاتی از پذیرنده‌های نامتغیر کد شده در ژرم‌لاین (germline-encoded) جهت شناسایی محصولات میکروبی و سایر محصولات استفاده می‌کند. در مقابل، سیستم ایمنی آداپتیو از پذیرنده‌های بسیار متغیر و متنوع جهت شناسایی آنتی‌ژن‌های بیگانه استفاده می‌کند.

سیستم ایمنی ذاتی ساختارهای مولکولی را شناسائی می‌کند که توسط پاتوژن‌های میکروبی تولید می‌شوند. مواد میکروبی که ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند، در انواع کلاس‌های میکروبی مشترک هستند و **الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن** (pathogen-associated molecular patterns [PAMPs]) نامیده می‌شوند. انواع مختلف میکروب‌ها (مانند ویروس‌ها، باکتری‌های گرم منفی، باکتری‌های گرم مثبت و قارچ‌ها)، PAMPهای متفاوتی را بارز می‌کنند (جدول ۲-۴). این ساختارها شامل: اسیدهای

نوکلئیکی که منحصر به میکروب‌ها هستند و یا در میکروب‌ها فراوان‌تر از سلول‌های میزبان می‌باشند. نظیر RNA دورشته‌ای در ویروس‌های در حال تکثیر و توالی‌های CpG غیرمتیله DNA در باکتری‌ها؛ ویژگی‌هائی از پروتئین‌ها که در میکروب‌ها یافت می‌شوند نظیر آغاز توالی پروتئین به وسیلهٔ N ـ فورمیل‌متیونین که مشخصهٔ پروتئین‌های باکتریائی است؛ و کمپلکس لیپیدها و کربوئیدرات‌ها که به وسیلهٔ میکروب‌ها ولی نه سلول‌های پستانداران ساخته می‌شوند، نظیر لیپوپلی‌ساکارید (LPS) در باکتری‌های گرم منفی، اسید لیپوتئیکوئیک در باکتری‌های گرم مثبت و اولیگوساکاریدهای با مانوز انتهایی که در گلیکوپروتئین‌های میکروبی و نه پستانداران یافت می‌شوند، هستند.

سیستم ایمنی ذاتی وجود عفونت، اما نه پاتوژن خاصی را تشخیص می‌دهد. با شناسایی PAMPها که توسط انواع گسترده‌ای از میکروب‌ها تولید می‌شوند، و محصولات آسیب سلولی که اغلب توسط پاتوژن‌ها ایجاد می‌شوند، سیستم ایمنی ذاتی دفاع میزبان را صرف‌نظر از گونهٔ میکروبی خاصی آغاز می‌کند. در مقابل، سیستم ایمنی آداپتیو قادر به شناسایی طیف بسیار گسترده‌ای از مواد بیگانه (آنتی‌ژن‌ها) متنوع است، که ممکن است منحصر به گونه‌های میکروبی متفاوت باشند و یا اینکه نامرتبط به عفونت میکروبی یا آسیب بافتی باشند.

سیستم ایمنی ذاتی فرآورده‌های میکروبی را که اغلب برای بقاء میکروب‌ها مورد نیاز هستند، شناسایی می‌کند. این سازگاری تکاملی شناسایی ایمنی ذاتی مهم است زیرا تضمین می‌کند که میکروب‌ها نمی‌توانند به وسیلهٔ موتاسیون ملکول‌هایی که توسط میزبان شناسایی می‌شوند، از سیستم ایمنی ذاتی فرار کنند. نمونه‌ای از یک هدف ایمنی ذاتی که وجود آن برای میکروب‌ها ضرورت دارد، RNA ویروسی دورشته‌ای است که یک واسطه ضروری در سیکل زندگی بسیاری از ویروس‌ها است. به همین ترتیب LPS و اسید لیپوتیکوئیک از اجزای ساختمانی دیوارهٔ سلولی باکتری‌ها هستند که توسط پذیرنده‌های ایمنی ذاتی مورد شناسایی قرار می‌گیرند؛ و هر دو برای بقای باکتریایی مورد نیاز هستند. برعکس، همانطور که در فصل ۱۶ خواهیم دید، میکروب‌ها ممکن است دچار موتاسیون شده یا بسیاری از آنتی‌ژن‌های مورد شناسایی توسط سیستم ایمنی آداپتیو را از دست بدهند، بدین ترتیب بدون این که بقای آنها به خطر بیافتد از دفاع میزبان فرار می‌کنند.

سیستم ایمنی ذاتی مولکول‌های درون‌زاد را که به وسیله سلول‌های آسیب دیده یا در حال مرگ تولید می‌شوند یا از آنها آزاد می‌شوند، را نیز شناسایی می‌کند. این مواد **الگوهای مولکولی همراه با آسیب**

جدول ۲-۴. مثال‌هایی از PAMPها و DAMPها

الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن	
اسیدهای نوکلئیک	ssRNA: ویروس‌ها dsRNA: ویروس‌ها CpG غیرمتیله: ویروس‌ها، باکتری
پروتئین‌ها	پیلین: باکتری فلاژلین: باکتری
لیپیدهای دیوارهٔ سلولی	LPS: باکتری‌های گرم منفی لیپوتئیکوئیک اسید: باکتری‌های گرم مثبت
کربوهیدرات‌ها	مانان: قارچ، باکتری گلوکان‌ها: قارچ
الگوهای مولکولی همراه با آسیب	
پروتئین‌های القاءشده با استرس	HSPها
کریستال‌ها	مونوسدیم اورات
ماتریکس خارج سلولی برش خورده به طریق پروتئولیتیک	پپتیدهای پروتئوگلیکان
اجزاء میتوکندریایی یافت شده در خارج میتوکندری	پپتیدهای فرمیله خارج سلولی و ATP
پروتئین‌های هسته‌ای یا نوکلئیک اسیدهای یافت شده در خارج هسته	HMGB1 خارج سلولی، هیستون‌ها، dsDNA سیتوپلاسمی

ATP، آدنوزین تری‌فسفات؛ CpG، اولیگونوکلئوتید غنی از سیتوزین - گوانین؛ dsRNA، RNA دو رشته‌ای؛ HMGB1، High-mobility group box 1؛ HSP، پروتئین شوک حرارتی؛ LPS، لیپوپلی‌ساکارید؛ ssRNA، RNA تک‌رشته‌ای.

[damage-associated molecular patterns (**DAMPs**)] نامیده می‌شوند (جدول ۲-۴ را ببینید). DAMP ها ممکن است در نتیجه آسیب سلولی توسط عفونت ایجاد شوند، اما آنها ممکن است نشان‌دهندهٔ آسیب استریل به سلول‌ها نیز باشند که توسط بسیاری از محرک‌ها مانند توکسین‌های شیمیایی، سوختگی‌ها، تروما یا کاهش خونرسانی ایجاد شده باشند. DAMP ها عموماً از سلول‌هایی که توسط آپوپتوز در حال مرگ هستند، آزاد نمی‌شوند. در برخی موارد، ملکول‌های درون‌زاد از جمله برخی سایتوکاین‌ها که توسط سلول‌های سالم تولید شده‌اند، هنگام آسیب سلول آزاد می‌شوند و سپس پاسخ‌های ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند. این ملکول‌ها زیرگروهی از DAMPها هستند که اغلب **هشدار دهنده‌ها** (alarmins) نامیده می‌شوند، زیرا حضور آنها در خارج از سلول، به سیستم ایمنی هشدار می‌دهد که رخدادی باعث آسیب یا مرگ سلولی شده است.

سیستم ایمنی ذاتی از چندین نوع پذیرنده سلولی که در محل‌های مختلف سلولی قرار دارند و نیز مولکول‌های محلول موجود در خون و ترشحات مخاطی جهت شناسایی PAMP ها و DAMP ها استفاده می‌نماید (جدول ۳-۴). در سیستم ایمنی ذاتی مولکول‌های شناساگر مرتبط با سلول به وسیلهٔ فاگوسیت‌ها (عمدتاً ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها)، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های اپی‌تلیال تشکیل دهندهٔ سد موجود بین بدن و محیط خارج، ماست‌سل‌ها و بسیاری از انواع دیگر سلول‌های مقیم در بافت‌ها بیان می‌شوند. این پذیرنده‌های سلولی برای الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن و آسیب سلولی، اغلب **پذیرنده‌های شناساگر الگو** (pattern recognition receptors) نامیده می‌شوند. آنها روی سطح سلول، درون وزیکول‌های فاگوسیتیک و در سیتوزول انواع مختلف سلول‌ها بارز می‌شوند. همه اینها مکان‌هایی هستند که میکروب‌ها یا محصولات آنها می‌توانند حضور داشته باشند (شکل ۱-۴). زمانی که این پذیرنده‌های شناساگر الگوی مرتبط با سلول، به PAMP ها و DAMP ها متصل می‌شوند، مسیرهای انتقال سیگنال را فعال می‌کنند که عملکردهای ضدمیکروبی و پیش‌التهابی را در سلول‌هایی که در آنها بیان شده‌اند، افزایش می‌دهند. به علاوه پروتئین‌های زیادی در خون و مایعات خارج سلولی وجود دارند (جدول ۳-۴ را ببینید) که PAMP ها را شناسایی می‌کنند. این مولکول‌های محلول مسئول تسهیل پاکسازی میکروب‌ها از خون و مایعات خارج سلولی از طریق افزایش برداشت به داخل فاگوسیت‌ها یا فعال‌کردن مکانیسم‌های کشتن خارج سلولی هستند.

پذیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی توسط ژن‌های به ارث رسیده (ژرم‌لاین) کد می‌شوند، در حالی‌که ژن‌های کد کننده پذیرنده‌های ایمنی آداپتیو توسط نوترکیبی سوماتیک قطعات ژنی در پیش‌سازهای لنفوسیت‌های بالغ ایجاد می‌شوند. در نتیجه تنوع پذیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی و طیف ویژگی‌های آنها در مقایسه با سلول‌های B و T در سیستم ایمنی آداپتیو کمتر است. تخمین زده شده است که شناسایی آنتی‌ژن به وسیله سیستم ایمنی ذاتی توسط حدود ۱۰۰ پذیرنده مختلف صورت می‌گیرد که این پذیرنده‌ها متعلق به چندین خانواده پروتئینی هستند، در حالی که در سیستم ایمنی آداپتیو فقط دو خانواده از پذیرنده‌ها (ایمونوگلبولین‌ها [Ig] و پذیرنده‌های سلول T) هر کدام با میلیون‌ها تنوع وجود دارند که تعداد گسترده‌ای از آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند. به علاوه در حالی که سیستم ایمنی آداپتیو می‌تواند بین آنتی‌ژن‌های میکروب‌های مختلف از یک کلاس و حتی آنتی‌ژن‌های مختلف یک نوع میکروب تمایز قائل شود، ایمنی ذاتی می‌تواند تنها کلاس‌های میکروبی یا سلول‌های آسیب دیده را از سلول‌های سالم افتراق دهد، اما گونه‌های میکروبی خاص یا انواع سلول‌ها را از هم تمایز نمی‌دهد.

سیستم ایمنی ذاتی علیه بافت‌ها و سلول‌های سالم و طبیعی واکنش نمی‌دهد. این ویژگی برای سلامت ارگانیسم مهم است. شکست در شناسایی سلول‌های خودی سالم به دلیل سه مکانیسم عمده می‌باشد. سلول‌های طبیعی لیگاندهایی برای پذیرنده‌های ایمنی ذاتی تولید نمی‌کنند، این پذیرنده‌ها در بخش‌های سلولی واقع شده‌اند که با مولکول‌های میزبان که می‌توانند شناسایی کنند، مواجه نمی‌شوند و پروتئین‌های تنظیمی بیان شده توسط سلول‌های طبیعی، فعال شدن اجزای ایمنی ذاتی را مهار می‌کنند. مثال‌هایی از چنین تنظیمی را بعداً در این فصل بحث خواهیم کرد.

با این مقدمه، ما می‌توانیم بحث درباره انواع زیاد مولکول‌هایی که در بدن قادر به شناسایی PAMPها و DAMPها هستند، را با تمرکز بر ویژگی، موقعیت و عملکرد

جدول ۳-۴. مولکول‌های شناساگر الگوی سیستم ایمنی ذاتی

پذیرنده‌های شناساگر الگو	محل	مثال‌های اختصاصی	لیگاندها (DAMP یا PAMP)
همراه سلول			
TLRs	غشاء پلاسمایی و غشاهای اندوزومی سلول‌های دندریتیک، فاگوسیت‌ها، سلول‌های B، سلول‌های آندوتلیال و بسیاری از سایر انواع سلول‌ها	TLR 1-9	ـ مولکول‌های میکروبی متنوع نظیر LPS، پپتیدوگلیکان‌های باکتریایی؛ اسید نوکلئیک ویروسی
NLRs	سیتوزول فاگوسیت‌ها، سلول‌های اپی‌تلیال و دیگر سلول‌ها	NOD1/2 خانواده NLRP (اینفلامازوم‌ها)	ـ پپتیدوگلیکان‌های دیواره سلولی باکتری‌ها ـ کریستال‌های درون سلولی (اورات، سیلیکا)، تغییرات در ATP سیتوزولی و غلظت‌های یونی، آسیب لیزوزومی
RLRs	سیتوزول فاگوسیت‌ها و دیگر سلول‌ها	RIG-1, MDA-5	ـ RNA ویروسی
CDSs	سیتوزول بسیاری از انواع سلول‌ها	AIM2، STING-associated CDSs	DNA ویروسی و باکتریایی
CLRs	غشاهای پلاسمایی فاگوسیت‌ها	پذیرنده مانوز DC-sign Dectin-1, Dectin-2	ـ کربوهیدرات‌های سطح میکروب‌ها با مانوز و فوکوز انتهایی ـ گلوکان‌های موجود در دیواره‌های سلولی قارچی و باکتریایی
پذیرنده‌های رفتگر	غشاهای پلاسمایی فاگوسیت‌ها	CD36	ـ دی‌اسیل گلیسریدهای میکروبی
پذیرنده‌های N-formyl met-leu-phe	غشاهای پلاسمایی فاگوسیت‌ها	FPRL1 و FPR	ـ پپتیدهای حاوی بنیان‌های N-formyl methionyl
محلول			
پنتراکسین‌ها	پلاسما	C-reactive protein	ـ فسفوریل کولین میکروبی و فسفاتیدیل اتانول آمین

جدول ۳-۴. مولکول‌های شناساگر الگوی سیستم ایمنی ذاتی (ادامه)

پذیرنده‌های شناساگر الگو	محل	مثال‌های اختصاصی	لیگاندهای PAMP/DAMP
کالکتین‌ها	پلاسما	لکتین متصل به مانوز	ـ کربوهیدرات با مانوز انتهایی و فوکوز
	آلوئول‌ها	پروتئین‌های سورفاکتانت SP-A و SP-D	ـ ساختارهای میکروبی مختلف
فیکولین‌ها	پلاسما	Ficolin	ـ N-acetylglucosamine و lipoteichoic acid اجزای دیواره‌های سلولی باکتری‌های گرم مثبت
کمپلمان	پلاسما	پروتئین‌های کمپلمان مختلف	ـ سطوح میکروبی

AIM_2، Absent in melanoma-2؛ CDSs، حسگرهای سیتوزولی DNA؛ CLRs، پذیرنده‌های شبه لکتین نوع C؛ DAMP، الگوی ملکولی مرتبط با آسیب؛ DC، سلول‌های دندرتیک؛ MDA، ژن مرتبط با تمایز ملانوما؛ NLRs، پذیرنده‌های شبه NOD؛ NOD، دومین الیگومریزاسیون نوکلئوتید؛ PAMP، الگوی ملکولی مرتبط با پاتوژن؛ RLRs، پذیرنده‌های شبه RIG؛ SP-D، سورفاکتانت پروتئین D؛ STING، تحریک کننده ژن‌های IFN؛ TLRs، پذیرنده‌های شبه Toll.

آنها پیش ببریم. ما بحث را با مولکول‌های همراه سلول که بر غشاها یا در سیتوزول سلول‌ها بارز می‌شوند، شروع خواهیم کرد. مولکول‌های محلول اجرایی و شناساگر ایمنی ذاتی، که در خون و مایعات خارج سلولی یافت می‌شوند، بعداً توضیح داده خواهند شد.

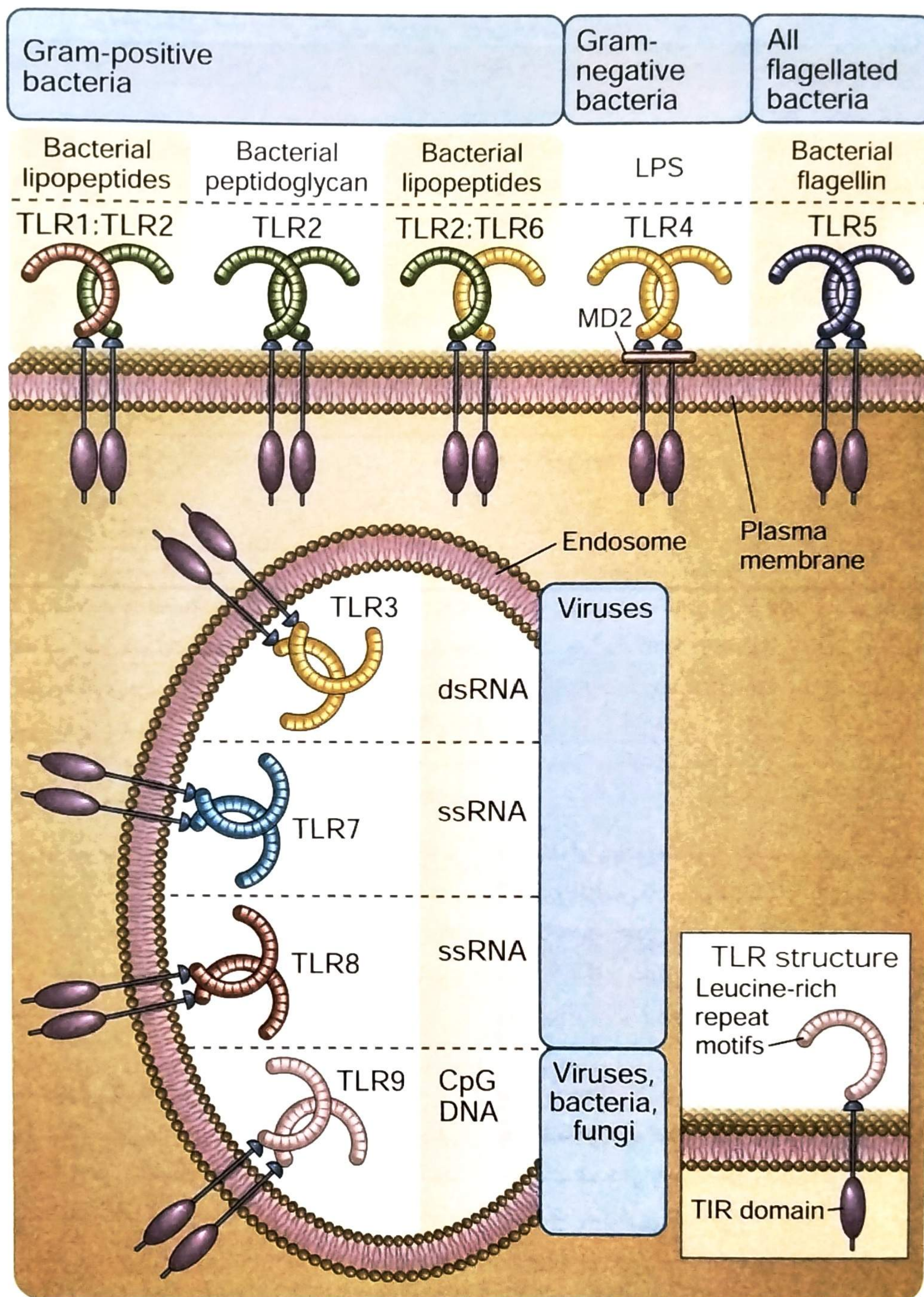
پذیرنده‌های شناساگر الگوی سلولی

بسیاری از انواع سلول‌ها پذیرنده‌های شناساگر الگو را بارز کرده و بنابراین در پاسخ‌های ایمنی ذاتی شرکت می‌کنند. فاگوسیت‌ها به ویژه ماکروفاژها، و سلول‌های دندریتیک، انواع مختلف و مقادیر فراوانی از این پذیرنده‌ها را بارز می‌کنند. این موضوع با نقش اساسی فاگوسیت‌ها در شناسایی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده و بلع آنها برای انهدام، همچنین نقش سلول‌های دندریتیک در واکنش به میکروب‌ها، به نحوی که التهاب و ایمنی آداپتیو متعاقب آن را ایجاد کند در ارتباط است. پذیرنده‌های شناساگر الگو با مسیرهای انتقال سیگنال داخل سلولی در ارتباط هستند که پاسخ‌های سلولی مختلفی را فعال می‌کنند. این پاسخ‌ها شامل تولید مولکول‌هایی هستند که التهاب را افزایش داده و میکروب‌ها را تخریب می‌کنند.

ما بحث را حول چندین کلاس مجزای پذیرنده‌های شناساگر الگوی سلولی دسته‌بندی می‌کنیم که از لحاظ ساختار و ویژگی برای انواع مختلف میکروب‌ها متفاوت هستند.

پذیرنده‌های شبه ـ Toll

پذیرنده‌های شبه Toll (TLR) خانواده‌ای از لحاظ تکاملی حفاظت شده از پذیرنده‌های شناساگر الگو هستند که توسط بسیاری از انواع سلول‌ها بارز می‌شوند و محصولات انواع مختلف میکروب‌ها و نیز مولکول‌های بیان شده یا آزادگشته توسط سلول‌های استرس دیده و در حال مرگ را شناسایی می‌نمایند. *Toll* در ابتدا به عنوان یک ژن دردروزوفیلا شناسایی شد که در استقرار محور شکمی - پشتی در طی تکامل مگس میوه نقش داشت اما بعداً مشخص شد که پروتئین Toll پاسخ‌های ضدمیکروبی را در این ارگانیسم‌ها میانجی‌گری می‌کند. به علاوه دومین



شکل ۲-۴. ساختار، موقعیت و ویژگی‌های پذیرنده‌های شبه Toll پستانداران. توجه کنید که برخی TLR ها بر روی سطح سلولی و بقیه در اندوزوم‌ها بیان می‌شوند. TLRها ممکن است همودایمرها یا هترودایمرها را تشکیل دهند. TIR، پذیرندهٔ IL-1 Toll؛ LPS، لیپوپلی‌ساکارید؛ dsRNA، RNA دورشته‌ای؛ ssRNA، RNA تک‌رشته‌ای؛ TLR، پذیرنده شبه Toll.

سیتوپلاسمی Toll مشابه ناحیه سیتوپلاسمی پذیرنده سایتوکاین اینترلوکین- ۱ (IL-1) در ایمنی ذاتی می‌باشد. این کشف‌ها منجر به مشخص‌شدن مولکول‌های مشابه به Toll در پستانداران شد که *پذیرنده‌های شبه ـ Toll* (Toll-like receptor) نامیده شدند. ۱۰ نوع مختلف عملکردی TLR در انسان وجود دارد که TLR1 تا TLR10 نامیده می‌شوند (شکل ۲-۴). موش‌ها TLRهایی همولوگ با TLR1 تا TLR9 انسانی، و به علاوه سه نوع TLR دیگر (TLR11 تا TLR13) را بارز می‌کنند، اما TLR10 را بارز نمی‌کنند. عملکرد TLR10 در مقایسه با سایر TLRها کمتر درک شده است.

TLR ها گلیکوپروتئین‌های غشایی اینتگرال هستند که حاوی تکرارهای غنی از لوسین در کنار موتیف‌های غنی از سیستئین مشخص در نواحی خارج سلولی‌شان هستند که در اتصال به لیگاند دخالت دارند. همچنین TLRها حاوی یک دومین پذیرنده Toll/IL-1 (TIR) در دم سیتوپلاسمی‌شان هستند که برای سیگنال‌رسانی ضروری است. دومین‌های TIR در دم‌های سیتوپلاسمی پذیرنده‌های سایتوکاین‌های IL-1، IL-18 و IL-33 نیز وجود دارند، و مسیرهای سیگنال‌رسانی مشابهی توسط TLR ها، و این سایتوکاین‌ها به کار می‌روند.

TLRهای پستانداران در پاسخ به انواع متنوعی از مولکول‌هاکه بر روی میکروب‌ها بارز شده ولی بر روی سلول‌های سالم پستانداران بروز نمی‌کنند، درگیر می‌شوند. لیگاندهایی که توسط TLR های مختلف شناسایی می‌شوند از لحاظ ساختاری متنوع بوده و شامل محصولات تمام کلاس‌های میکروارگانیسم‌هاست (شکل ۲-۴ را ببینید)، مانند مثال‌های زیر:

- *اجزاء دیواره سلولی باکتریایی:* لیپوپلی‌ساکارید (LPS) باکتری‌های گرم منفی، که به TLR4 متصل می‌شود، و پپتیدوگلیکان و لیپوتیکوئیک اسید باکتری‌های گرم مثبت که به TLR2 متصل می‌شوند.
- *پروتئین‌های سطحی باکتریایی:* فلاژلین، بخش زیرواحد پروتئین فلاژلای باکتری‌های محرک، که به TLR5 متصل می‌شود.
- *اسیدهای نوکلئیک ویروسی:* RNAهای دورشته‌ای که در طول چرخه زندگی اغلب ویروس‌ها تولید می‌شوند و به TLR3 متصل می‌شوند. RNA های تک‌رشته‌ای که از نسخه‌های RNAی تک‌رشته‌ای سیتوپلاسم سلولی به واسطهٔ محل آنها در داخل اندوزوم‌ها و محتوای بالای گوانوزین و یوریدین افتراق داده می‌شوند؛ به TLR7 و TLR8 متصل می‌شوند، و دی‌نوکلئوتیدهای CpG غیرمتیله، که در DNA پروکاریوت‌ها فراوان بوده اما در ژنوم مهره‌داران کمیاب هستند و به TLR9 متصل می‌شوند.

TLRها در پاسخ علیه مولکول‌های اندوژنی که بیان یا محل آنها نشان‌دهندهٔ آسیب سلولی است نیز دخالت دارند. مثال‌هایی از مولکول‌های میزبان که با TLR ها واکنش نشان می‌دهند، یکی شامل پروتئین‌های شوک حرارتی (HSP) است که چاپرون‌های (نگهبان) القاشده در پاسخ به انواع استرس‌های سلولی هستند و به TLR4 متصل می‌شود، و دیگری high-mobility group box 1 (HMGB1) است که یک پروتئین فراوان متصل‌شونده به DNA است و در نسخه‌برداری و ترمیم DNA دخیل است و به TLR2 متصل می‌شود. هر دو HSP ها و HMGB1 پروتئین‌های طبیعی داخل سلولی هستند اما ممکن است زمانی که از سلول‌های آسیب دیده یا در حال مرگ آزاد می‌شوند، خارج سلولی شوند. این مولکول‌ها از محل‌های خارج سلولی خود سیگنال‌دهی TLR2 و TLR4 را در سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سایر سلول‌ها فعال می‌کنند.

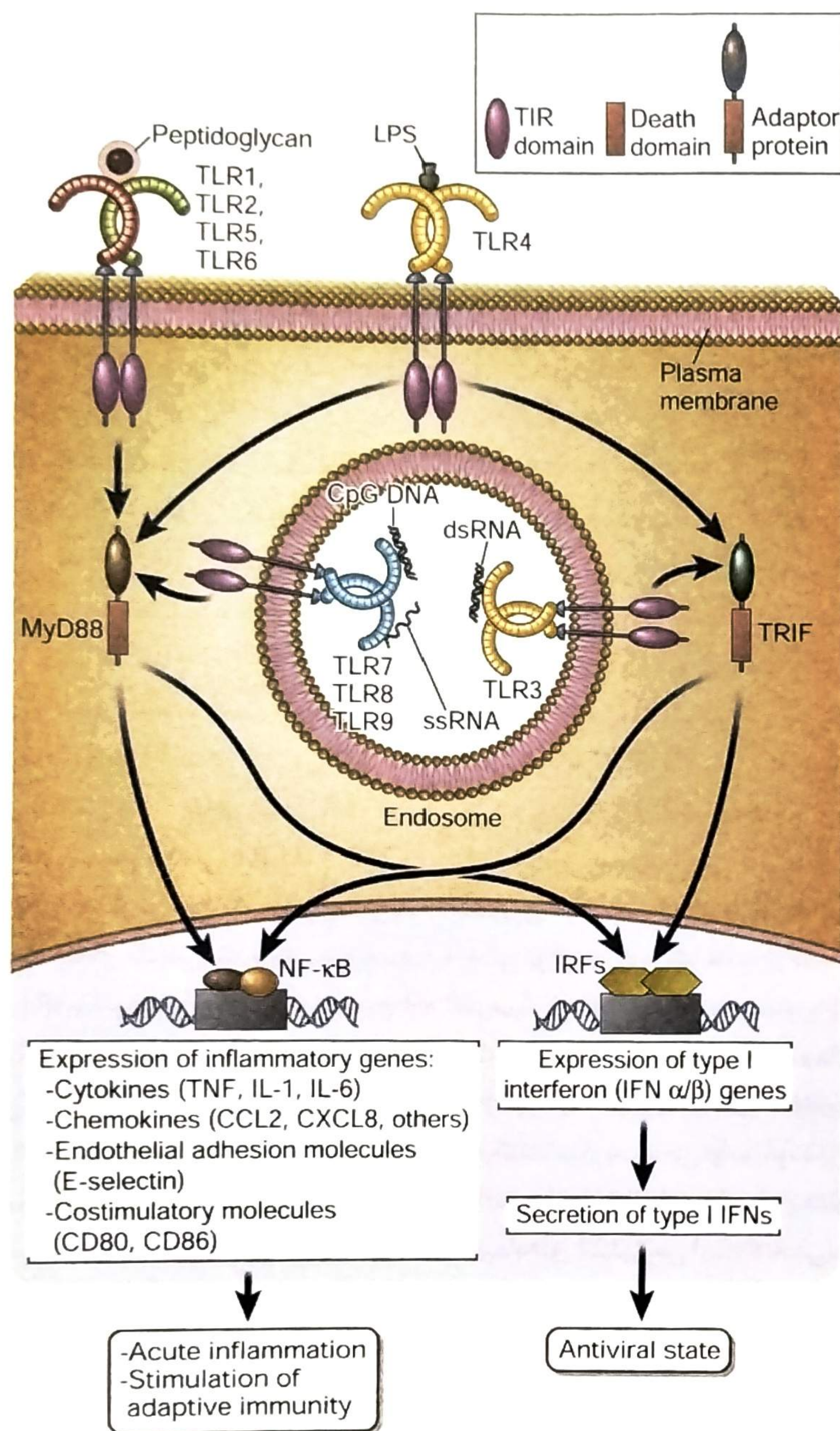
اساس ساختاری ویژگی‌های TLR به واحدهای (moduleهای) غنی از لوسین متعدد خارج سلولی یا لومن اندوزومی این پذیرنده‌ها مربوط است که مستقیماً به PAMPها یا مولکول‌های آداپتور متصل‌شونده به PAMPها اتصال می‌یابند. بین ۲۸-۱۶ توالی تکراری غنی از لوسین در TLR ها وجود دارد. هر کدام از این module ها از ۳۰-۲۰ اسید آمینه تشکیل شده که شامل موتیف‌های LxxLxLxxN (L لوسین است، x هر اسید آمینه‌ای می‌تواند باشد و N آسپاراژین است) و واحدهای اسید آمینه‌ای است که در بین انواع TLR ها متفاوت است. واحدهای متنوع متصل‌شونده به لیگاند این module ها روی سطح محدب

تشکیل شده توسط هلیکس‌های آلفا و پیچ‌ها یا حلقه‌های بتا (β turns or loops) قرار دارد. این تکرارها به توانایی برخی از TLRها برای اتصال به مولکول‌های هیدروفوب مانند LPS باکتری‌ها کمک می‌کند. اتصال لیگاند به دومین‌های غنی از لوسین باعث ارتباط فیزیکی بین مولکول‌های TLR و تشکیل دایمرهای TLR می‌شود. توانایی TLRها در تشکیل هومودایمر یا هترودایمر با ویژگی‌های مختلف، تعداد PAMPهایی که می‌توانند توسط تعداد کمی TLR بارزشده تشخیص داده شوند را افزایش می‌دهند. به عنوان مثال دایمرهای TLR1/TLR2 لیپوپپتیدهای مختلفی را نسبت به دایمرهای TLR2/TLR6 شناسایی می‌کنند، و هومودایمرهای TLR2/TLR2 پپتیدوگلیکان را شناسایی می‌کنند.

اتصال TLRها به لیگاندهایشان همچنین تحت تأثیر مولکول‌های فرعی مختلف غیر TLR قرار می‌گیرد. این مطلب در مورد TLR4 که به LPS پاسخ می‌دهد به خوبی شناخته شده است. ابتدا LPS به پروتئین محلول اتصال یابنده به LPS در خون و مایع خارج سلولی متصل می‌شود و این کمپلکس انتقال LPS به سطح سلول‌های پاسخ دهنده را تسهیل می‌کند. یک پروتئین خارج سلولی به نام MD2 (myeloid differentiation protein 2) به جزئی به نام لیپید A از LPS متصل شده و یک کمپلکس را تشکیل می‌دهد که با TLR4 واکنش می‌دهد و سیگنال‌دهی را آغاز می‌نماید. پروتئین دیگری نیز به نام CD14 برای سیگنال‌دهی مؤثر القاء شده توسط LPS مورد نیاز است. CD14 به وسیلهٔ اغلب سلول‌ها (به جز سلول‌های اندوتلیال) به عنوان یک پروتئین محلول یا یک پروتئین غشایی متصل به گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول بیان می‌شود.

TLRها روی سطح سلول و روی غشاهای داخل سلولی وجود دارند و بنابراین قادرند میکروب‌ها را در محل‌های سلولی مختلف شناسایی کنند (شکل ۲-۴ را ببینید). TLR1, 2, 4, 5, 6 روی غشا پلاسمایی بارز می‌شوند، جایی که آنها PAMP های باکتریایی و قارچی مختلف را در محیط خارج سلولی شناسایی می‌کنند. برخی از قویترین محرک‌های میکروبی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی به این TLR های غشاء پلاسمایی متصل می‌شوند مانند LPS و لیپوتیکوئیک اسید باکتریایی که به ترتیب توسط TLR4 و TLR2 شناسایی می‌شوند. در مقابل TLR3, 7, 8, 9 عمدتاً در داخل سلول‌ها روی غشاهای اندوزومی بیان می‌شوند، جایی که TLR3 RNA دورشته‌ای، TLR7 و TLR8 RNA تک‌رشته‌ای تولید شده توسط ویروس‌ها، و TLR9 موتیف‌های غیرمتیله CPG را در DNA باکتریایی یا ویروسی شناسایی می‌کنند. چندین لیگاند اسید نوکلئیک میکروبی مختلف را شناسایی می‌کنند. RNA تک‌رشته و دورشته‌ای منحصر به میکروب‌ها نبوده، اما موقعیت آنها در اندوزوم‌ها احتمالاً منشأ گرفتن آنها از میکروب‌ها را نشان می‌دهد. این به این علت است که RNAی سلول میزبان به صورت طبیعی در اندوزوم‌ها قرار ندارد، اما RNAی میکروبی ممکن است در اندوزوم‌های نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها یا سلول‌های دندریتیک، زمانی که میکروب‌ها توسط این سلول‌ها فاگوسیتوز می‌شوند، قرار بگیرند. هضم آنزیمی این میکروب‌ها درون اندوزوم منجر به آزادسازی اسید نوکلئیک آنها شده که می‌تواند به TLRهای موجود در غشاء اندوزومی متصل گردند. بنابراین TLRهای اندوزومی ممکن است اسیدهای نوکلئیک سلول‌های طبیعی را از اسیدهای نوکلئیک میکروبی براساس محل سلولی این اسیدهای نوکلئیک تشخیص دهند. یک پروتئین به نام UNC-93B برای انتقال TLRهای سنتز شده در شبکه اندوپلاسمی به مکان اندوزومی آنها مورد نیاز است. نقص ژنتیکی در UNC-93B یا TLR3 منجر به افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های ویروسی خاص به ویژه آنسفالیت ویروس هرپس سیمپلکس می‌شود که نشان‌دهنده اهمیت موقعیت اندوزومی TLRها برای دفاع ذاتی در برابر ویروس‌ها می‌باشد.

شناسایی لیگاندهای میکروبی توسط TLR منجر به فعال‌شدن چندین مسیر سیگنالینگ و نهایتاً فاکتورهای نسخه‌برداری می‌شود که منجر به بروز ژن‌هایی می‌گردد که محصولات این ژن‌ها برای پاسخ‌های التهابی و ضدویروسی دارای اهمیت است (شکل ۳-۴). مسیرهای سیگنالینگ در اثر اتصال لیگاند به TLR در سطح سلول یا در اندوزوم‌ها آغاز می‌شود که منجر به دایمریزه شدن پروتئین‌های TLR می‌شود. دایمریزه‌شدن TLR القاء شده به وسیله لیگاند، دومین‌های TIR دم‌های سیتوپلاسمی هر پروتئینی را به نزدیکی یکدیگر می‌آورد. این امر با فراخوانی پروتئین‌های آداپتور دارای دومین TIR دنبال می‌شود که



شکل ۳-۴. مسیرهای سیگنالینگ و عملکردهای TLR ها. TLR های ۱، ۲، ۵ و ۶ از پروتئین آداپتور MyD88 استفاده می‌کنند و فاکتورهای نسخه‌برداری NF-κB را فعال کرده که بروز ژن التهابی را القا می‌کنند. TLR3 از پروتئین آداپتور TRIF استفاده می‌کند که فاکتور نسخه‌برداری IRF3 را فعال می‌کند و بروز IFN-β و NF-κB را افزایش می‌دهد. TLR4 می‌تواند هر دو MyD88 و TRIF را به کار گیرد که به ترتیب منجر به فعال‌شدن مسیرهای NF-κB و IRF3 می‌گردد. TLR های ۷، ۸ و ۹ در اندوزوم از MyD88 استفاده می‌کنند و منجر به فعال‌شدن هر دو NF-κB و IRF7 شده و همچنین باعث افزایش بروز ژن‌هایی می‌شود که محصولات آنها در التهاب و پاسخ ضد ویروسی شرکت دارند. IFN، اینترفرون؛ IRFs، فاکتورهای تنظیمی اینترفرون؛ NF-κB، nuclear factor kappa B؛ dsRNA، RNA دورشته‌ای؛ ssRNA، RNA تک‌رشته‌ای؛ TIR، Toll IL-1 receptor؛ TLR، پذیرنده‌های شبه Toll؛ TRIF، TIR-domain-containing adaptor-inducing interferon-β.

فراخوانی و فعال‌کردن کینازهای پروتئینی مختلف را تسهیل کرده و منجر به فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری مختلف می‌شود. فاکتورهای نسخه‌برداری اصلی که به وسیلهٔ مسیرهای سیگنالینگ TLR ها فعال می‌شوند، شامل فاکتور هسته‌ای κB (nuclear factor κB)، IRF3 (Interferon response factor 3) و IRF7 می‌باشند. NF-κB بیان ژن‌های کدکننده بسیاری از مولکول‌های مورد نیاز برای پاسخ‌های التهابی نظیر سایتوکاین‌های التهابی (مثل TNF و IL-1)، کموکاین‌ها (مثل CCL2 و CXCL8) و مولکول‌های چسبان اندوتلیال (مانند E-selectin) را تحریک می‌کنند. IRF3 و IRF7 به ترتیب بیان ژن‌های کدکننده اینترفرون آلفا (IFN-α) و اینترفرون بتا (IFN-β) را افزایش می‌دهند، که هر دو اینترفرون‌های نوع I می‌باشند که برای پاسخ‌های ایمنی ذاتی ضدویروس مهم هستند.

ترکیبات مختلفی از آداپتورها و واسطه‌های سیگنال‌دهی به وسیلهٔ TLR های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند که برای اثرات مشترک و منحصر به فرد پایین‌دست TLR ها ضروری است. TLR های سطح سلولی TLR1، TLR5 و TLR6 آداپتور MyD88 را به کار می‌گیرند که عمدتاً منجر به فعال‌شدن NF-κB و پاسخ‌های التهابی شده، ولی منجر به فعال‌سازی شدید IRF یا پاسخ‌های اینترفرون نوع I نمی‌شوند. TLRهای اندوزومی TLR7، TLR8 و TLR9 نیز MyD88 را به کار می‌گیرند اما در این موارد، سیگنال‌دهی پایین دست منجر به فعال‌شدن هم NF-κB و هم IRF7 می‌گردد. NF-κB پاسخ‌های التهابی را افزایش می‌دهد، و IRF7 باعث افزایش بروز IFN-α شده که پاسخ‌های ضد ویروسی را میانجی‌گری می‌کند. TLR4 سطح سلولی هم MyD88 و هم یک آداپتور به نام TRIF (TIR domain-containing adaptor inducing IFN-β) را به کار می‌گیرد که هر دوی آنها باعث فعال‌شدن NF-κB می‌شوند. این در حالی است که TRIF به تنهایی باعث فعال‌شدن IRF3 می‌شود که بروز IFN-β را افزایش می‌دهد. TLR3 اندوزومی تنها از طریق TRIF، که باعث فعال‌شدن هم NF-κB و هم IRF3 می‌شود، پیام‌رسانی می‌کند. بنابراین سیگنال‌دهی TLR4 و TLR3 هم پاسخ‌های التهابی و هم پاسخ‌های به واسطه IFN-β را القا می‌کنند.

پذیرنده‌های سیتوزولی PAMPها و DAMPها

علاوه بر TLR های متصل به غشاء که پاتوژن‌های خارج سلولی یا داخل اندوزومی را حس می‌کنند، سیستم ایمنی ذاتی برای تجهیزکردن سلول‌ها به پذیرنده‌های شناساگر الگو که عفونت یا آسیب سلولی را در سیتوزول شناسایی می‌کنند تکامل یافته است (شکل ۱-۴ و جدول ۳-۴ را ببینید). سه نوع اصلی از این پذیرنده‌های سیتوزولی، پذیرنده‌های شبه NOD (NOD-like receptor) و شبه RIG (retinoic acid-inducible gene-like receptor) و حسگرهای DNA سیتوزولی هستند. این پذیرنده‌های سیتوزولی همانند TLR ها با مسیرهای انتقال سیگنالی در ارتباطند که التهاب یا تولید اینترفرون‌های نوع I را تحریک می‌نمایند. برخی از حسگرهای سیتوزولی باعث القای تشکیل کمپلکس‌های آنزیمی به نام اینفلامازوم‌ها (Inflammasome) می‌شوند که به طریق پروتئولیتیک یک سایتوکاین التهابی فعال بیولوژیکی به نام IL-1β را از یک پیش‌ساز غیرفعال تولید می‌کند و همچنین اینفلامازوم‌ها می‌توانند مرگ سلولی را القا کنند. توانایی سیستم ایمنی ذاتی برای شناسایی عفونت در سیتوزول دارای اهمیت است زیرا بخشی از چرخهٔ طبیعی زندگی برخی میکروب‌ها مانند ترجمه ژن‌های ویروسی و سرهم‌شدن ذرات ویروسی، در سیتوزول رخ می‌دهد. برخی از باکتری‌ها و انگل‌ها دارای مکانیسم‌هایی هستند که آنها را قادر می‌سازد تا از وزیکول‌های فاگوسیتی به داخل سیتوزول فرار کنند. میکروب‌ها می‌توانند توکسین‌هایی تولید کنند که منافذی را در غشاءهای پلاسمایی سلول میزبان از جمله غشاءهای اندوزومی ایجاد می‌نمایند و از طریق آن مولکول‌های میکروبی می‌توانند وارد سیتوزول شوند. این منافذ همچنین می‌توانند منجر به تغییر در غلظت مولکول‌های اندوژن مانند یون‌ها در سیتوپلاسم شوند که نشانه‌های قابل اطمینانی از عفونت و آسیب بوده و توسط پذیرنده‌های سیتوزولی شناسایی می‌شوند.

پذیرنده‌های شبه ـ NOD: NOD1 و NOD2

پذیرنده‌های شبه ـ NOD (NLRs) خانواده‌ای مشتمل بر ۲۰ پروتئین سیتوزولی مختلف هستند. برخی از آنها PAMPها و DAMPها را شناسایی کرده و سایر پروتئین‌ها را جهت تشکیل کمپلکس پیام‌رسانی

Subfamily	Examples	Typical domain structure	Activating stimuli	Function
NLRA	NLRA	CARD TA NACHT LRR	IFN-γ	Class II MHC expression
NLRB	NAIP	BIR NACHT LRR	Flagellin	Inflammasome generation of active IL-1 and IL-18; pyroptosis (with NLRC4)
NLRC	NOD1, NOD2, NLRC3-5	CARD CARD NACHT LRR	DAP (NOD1)	NF-κB activation
			MDP (NOD2)	NF-κB activation, autophagy, type I interferon production
			Flagellin, type III secretion system (NLRC4)	Inflammasome generation of active IL-1 and IL-18; pyroptosis
NLRP	NLRPs 1-10	PYR NACHT LRR	Extracellular ATP, alum, asbestos, bacterial toxins, silica, ROS, reduced cytosolic K^+ (NLRP3)	Inflammasome generation of active IL-1 and IL-18; pyroptosis
			Lipopeptides (NLRP7)	

شکل ۴-۴. پذیرنده‌های شبه NOD. اعضای خانواده NLR که عملکردهای ایمنی را انجام می‌دهند در یکی از این ۴ زیرخانواده قرار می‌گیرند: NLRA، NLRB، NLRC و NLRP، که هر کدام دارای دومین اجرایی متفاوت در انتهای آمینی هستند. NLRA تحت عنوان CIITA بهتر شناخته شده است، یک فاکتور نسخه‌برداری است که دارای یک دومین transactivating (TA) در انتهای آمینی است که برای بروز ژن MHC کلاس II مورد نیاز است. NLRB دارای یک دومین baculovirus inhibition of apoptosis protein repeat (BIR) با عملکرد ناشناخته است. اعضای خانواده NLRC دارای یک دومین caspase recruitment and activation domain (CARD) در انتهای آمینی هستند که در فعال‌سازی کاسپاز- ۱ شرکت می‌کند. اعضای خانواده NLRP دارای یک دومین پیرین (PYD) هستند که همچنین کاسپاز- ۱ را فعال می‌کند. همگی NLRها دارای یک دومین مرکزی NOD یا NACHT (NAIP، CIITA، HET-E و TP1) هستند که در اتصال نوکلئوتید شرکت می‌کند، و همچنین دارای دومین‌های تکراری غنی از لوسین در انتهای کربوکسی هستند که در شناسایی لیگاند شرکت می‌کنند. برخی از عملکردها و لیگاندهای اصلی فعال کننده NLRها نشان داده شده است. DAP، دی‌آمینوپایملیک اسید؛ LRR، تکرار غنی از لوسین؛ MDP، مورامیل دی‌پپتید؛ NOD، دومین الیگومریزاسیون نوکلئوتید. ATP، آدنوزین تری‌فسفات؛ IFN، اینترفرون؛ IL، اینترلوکین؛ NF-κB، فاکتور هسته‌ای کاپا B؛ ROS، گونه‌های فعال اکسیژن.

فرامی‌خوانند و التهاب را پیش می‌برند. NLRهای تیپیک دارای یک دومین تکراری غنی از لوسین (Leu) در انتهای کربوکسی هستند که حضور لیگاند را تشخیص می‌دهد، یک دومین مرکزی NOD (nucleotide oligomerization domain، که NACHT هم نامیده می‌شود) و به پروتئین‌های NLR اجازه می‌دهد تا به یکدیگر متصل شده و الیگومرهایی را تشکیل بدهند؛ و یک دومین اجرایی در انتهای آمینی که سایر پروتئین‌ها را جهت تشکیل کمپلکس پیام‌رسانی فراخوانی می‌کند (شکل ۴-۴). سه زیرخانواده NLR وجود دارد که به عنوان پذیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی مطرح می‌باشند و هر یک از اعضای آن از دومین‌های اجرایی مختلفی برای آغاز پیام‌رسانی استفاده

می‌نمایند. اینها شامل: NLRB، که از دومین اجرایی BIR (baculovirus inhibition of apoptosis protein repeat) استفاده می‌کند؛ NLRC، که از CARDها (caspase recruitment and activation domains) استفاده می‌کند؛ و NLRP که از دومین‌های Pyrin استفاده می‌کند (دلیل نامگذاری Pyrin این است که این دومین‌ها در پروتئین‌های دخیل در ایجاد تب یافت شده‌اند) (شکل ۴-۴ را ببینید). NLR ها در انواع مختلف سلول‌ها وجود دارند، اگر چه برخی از آنها بروز سلولی محدودی دارند. برخی از NLR ها که بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، در سلول‌های ایمنی و التهابی و سلول‌های سد اپی‌تلیال یافت می‌شوند. در اینجا درباره دو NLR حس کنندهٔ PAMPهای باکتریایی به نام‌های NOD1 و NOD2 بحث می‌کنیم، سایر NLRها هنگام بحث در رابطه با اینفلامازوم توصیف می‌گردند.

NOD1 و NOD2 اعضایی از زیرخانواده NLRC هستند که در سیتوزول چندین نوع سلول از جمله سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی و فاگوسیت‌ها بارز شده و به پپتیدوگلیکان دیوارهٔ سلولی باکتری‌ها پاسخ می‌دهند. NOD2 در سلول‌های پنت (Paneth) روده‌ای در رودهٔ کوچک بروز بالایی دارد، جائی که بروز مواد ضدمیکروبی به نام دیفنسین‌ها را در پاسخ به پاتوژن‌ها افزایش می‌دهد. NOD1 یک تری‌پپتید گلیکوزیله به نام (DAP) diaminopimelic acid را شناسایی می‌کند که از پپتیدوگلیکان باکتری‌های گرم منفی مشتق شده است، در حالی که NOD2 یک مولکول متفاوت به نام مورامیل دی‌پپتید (MDP) مشتق شده از پپتیدوگلیکان‌های ارگانیسم‌های گرم مثبت و منفی را شناسایی می‌نماید. این پپتیدها از باکتری‌های داخل سلولی یا خارج سلولی آزاد شده؛ در مورد دوم حضور آنها در سیتوزول نیازمند مکانیسم‌های باکتریایی تخصص یافته جهت انتقال پپتیدها به داخل سلول‌های میزبان است. این مکانیسم‌ها شامل سیستم‌های ترشحی نوع III و IV است که در باکتری‌های پاتوژن به عنوان ابزاری برای انتقال توکسین‌ها به داخل سلول‌های میزبان به کار می‌رود. NOD1 و NOD2 می‌توانند توسط PAMPهای میکروبی دیگر از جمله پروتئین‌های باکتریایی و RNAهای ویروسی نیز فعال شوند. زمانی که الیگومرهای NOD ها لیگاندهای خود را شناسایی می‌کنند یک تغییر ساختاری در آنها رخ می‌دهد که به دومین‌های اجرایی CARD از پروتئین‌های NOD اجازه می‌دهد که کپی‌های متعددی از کینازهای RIP2 را فراخوانی نمایند و یک کمپلکس سیگنال‌دهی را ایجاد کنند که سیگنالوزوم NOD نامیده می‌شود. کینازهای RIP2 در این کمپلکس‌ها، NF-κB را فعال نموده و همانند TLR ها که از طریق MyD88 پیام‌رسانی می‌کنند (قبلاً بحث شد)، تولید سایتوکاین‌ها و سایر ملکول‌های درگیر در التهاب را تحریک می‌کنند. به نظر می‌رسد هر دو NOD1 و NOD2 در پاسخ‌های ایمنی ذاتی علیه پاتوژن‌های باکتریایی مجرای گوارشی، مانند *هلیکوباکترپیلوری* و *لیستریا مونوسایتوژنز*، دارای اهمیت هستند.

پلی‌مورفیسم‌های مشخصی از ژن NOD2 ریسک یک بیماری التهابی روده به نام بیماری کرون (Crohn's disease) را افزایش می‌دهند. یک توضیح ممکن برای این ارتباط این است که توانایی واریانت‌های NOD2 که مرتبط با این بیماری هستند، در تشخیص محصولات میکروبی، ناقص می‌باشد. این موضوع موجب نقص در پاسخ ذاتی به ارگانیسم‌های کامنسال و پاتوژن موجود در روده می‌شود. اگر این ارگانیسم‌ها به دیواره روده دسترسی یابند، باعث آغاز التهاب مزمن می‌شوند. به علاوه موتاسیون‌های NOD2 که سبب به دست آوردن عملکرد می‌شوند (gain of function mutations)، سبب افزایش سیگنالینگ NOD و فعال‌شدن NF-κB می‌گردند و منجر به یک بیماری التهابی سیستمیک به نام سندرم Blau می‌شوند.

حسگرهای *DNA* سیتوزولی و مسیر *STING*

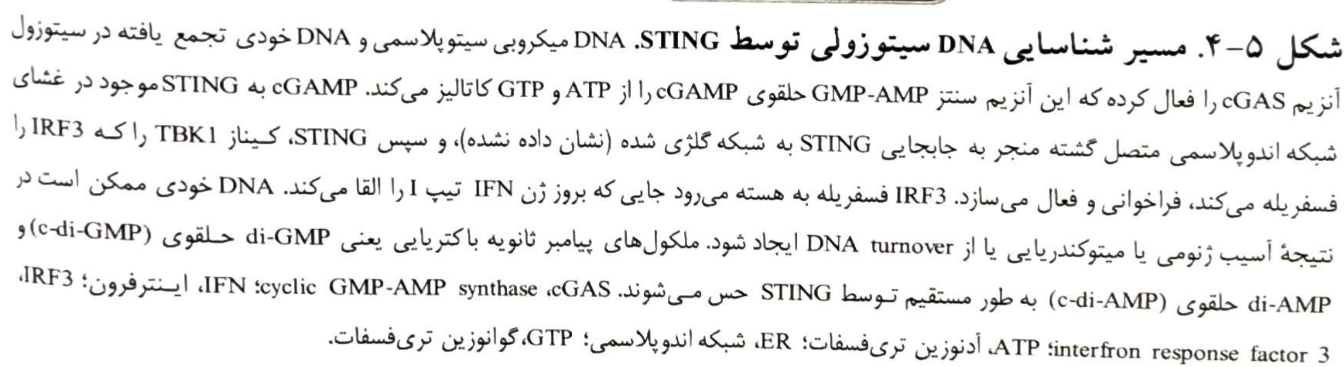
حسگرهای DNA سیتوزولی (CDSs) مولکول‌هایی هستند که DNA دورشته‌ای (ds) را در سیتوزول شناسایی کرده و مسیرهای پیام‌رسانی را فعال می‌کنند که پاسخ‌های ضد میکروبی شامل تولید اینترفرون نوع یک و اتوفاژی را آغاز می‌کنند. DNA ممکن است از میکروب‌های درون سلولی مختلف به درون سیتوزول رها شود. علاوه بر این، آسیب DNA میزبان به دلیل عوامل مختلف مانند اشعه (radiation)، توکسین‌ها، یا موتاسیون‌ها منجر به ورود آن DNA به درون سیتوپلاسم در قالب ریزهسته

(micronuclei) شده که با تجزیه پوشش هسته‌ای، DNA در معرض CDSهای سیتوزولی قرار می‌گیرد. DNA سیتوزولی ممکن است در طی turnover طبیعی نیز تولید شود ولی معمولاً به سرعت توسط اندونوکلئازها تجزیه می‌شود. بخشی از توانایی سیستم ایمنی ذاتی جهت تشخیص و واکنش به DNA میکروبی یا DNA خودی آسیب دیده و نه DNA طبیعی میزبان، به جایگاه اکثر حسگرهای DNA در سیتوزول مربوط است، یعنی جایی که DNA نباید در سلول‌های غیرآلوده طبیعی حضور داشته باشد.

مسیر STING (stimulator of IFN genes)، یک مکانیسم مهم فعالسازی پاسخ‌های اینترفرون نوع یک القاء شده توسط DNA می‌باشد *(شکل ۵-۴)*. در این مسیر، dsDNA موجود در سیتوزول آنزیم cGAS (cyclic guanosine monophoshate-adenosine monophosphate [GMP-AMP] synthase) را فعال کرده، که این آنزیم باعث تولید یک ملکول پیام‌رسان به نام cGAMP (cyclic GMP-AMP) می‌گردد. STING یک پروتئین آداپتور غشاءگذر موضعی در شبکهٔ آندوپلاسمی است که انتهای سیتوزولی آن با میل اتصالی بالا به cGAMP اتصال یافته و یک تغییر ساختاری را القا می‌کند که منجر به جابجایی آن از شبکه اندوپلاسمی به دستگاه گلژی می‌شود. STING بعد از انتقال به گلژی کیناز TBK1 را فعال می‌کند، این کیناز فاکتور نسخه‌برداری IRF3 را فسفریله و فعال کرده و منجر به بیان اینترفرون تیپ I می‌گردد. STING علاوه بر cGAS به دیگر حسگرهای DNA سیتوزولی از جمله DAI (DNA dependent activator of IFN-regulatory factors) و IFI16 (interferon inducible protein 16) نیز پاسخ می‌دهد. علاوه بر القای تولید IFN، STING اتوفاژی را نیز تحریک می‌کند، مکانیسمی که سلول‌ها اندامک‌های خود مانند میتوکندری را با جدا کردن آنها درون وزیکول‌های متصل به غشاء و اتصال وزیکول‌ها به لیزوزوم‌ها، تجزیه می‌کنند. در ایمنی ذاتی، اتوفاژی مکانیسمی برای انتقال میکروب‌های سیتوزولی به لیزوزوم می‌باشد، جایی که توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک کشته می‌شوند. در ایمنی آداپتیو، اتوفاژی یکی از چندین مکانیسم برای تولید پپتیدهای میکروبی در لیزوزوم‌ها جهت عرضه به سلول‌های T است. موتاسیون‌های کسب عملکرد در ژنی که STING را کد می‌کند منجر به بیماری التهابی سیستمیک با تظاهراتی در پوست و ریه می‌شود که به واسطه تولید فراوان اینترفرون نوع I ایجاد می‌شود. این ناهنجاری مثالی از یک گروه از بیماری‌ها به نام اینترفرونوپاتی‌ها (interferonopathies) می‌باشد که با تولید بیش از حد اینترفرون نوع I مشخص می‌شوند، موارد دیگر این بیماری به واسطه نقایص ژنتیکی ایجاد می‌شوند که منجر به مقادیر افزایش یافته اسیدهای نوکلئیک در سلول‌ها می‌گردد (مانند موتاسیون‌های اندونوکلئازها). اینترفرونوپاتی‌ها بخشی از یک گروه گسترده‌تر ناهنجاری‌ها به نام **سندرم‌های خودالتهابی (autoinflammatory syndrome)** هستند که این بیماری‌ها با التهاب خودبخودی ناشی از سایتوکاین‌ها بدون یک محرک برانگیزاننده مشخص توصیف می‌گردند. بیماری‌های خودالتهابی از اختلالات خودایمن که اختلالات ایمنی آداپتیو بوده و توسط آنتی‌بادی‌ها و/یا سلول‌های T واکنشگر با آنتی‌ژن‌های خودی ایجاد می‌شود، متمایز می‌باشند. با این وجود، برخی از بیماری‌های خودالتهابی، از جمله برخی از اینترفرونوپاتی‌ها با بیماری‌های خودایمن مانند لوپوس اریتماتوز مرتبط هستند. این امر احتمالاً این واقعیت را منعکس می‌کند که علاوه بر آنتی‌ژن، پاسخ‌های ایمنی ذاتی برای آغاز پاسخ‌های سلول‌های T و B مورد نیاز هستند، و بنابراین تولید نامنظم سایتوکاین‌های ذاتی که در سندرم‌های خودالتهابی اتفاق می‌افتد می‌تواند در فعال‌شدن نامناسب لنفوسیت‌های خودواکنشگر و متعاقباً بیماری خودایمنی نقش داشته باشد.

برخی از حسگرهای سیتوزولی DNA ممکن است از طریق مسیرهای غیروابسته به STING عمل کنند.

- RNA پلیمراز ۳ به dsDNA میکروبی غنی از AT (AT-rich) متصل شده و آن را به یک RNA دارای بخش تری‌فسفات نسخه‌برداری می‌کند. RNA نیز مسیر RIG را فعال می‌کند که منجر به بیان اینترفرون نوع I می‌شود، همان طور که قبلاً توضیح داده شد.
- AIM2 (absent in melanoma-2) حسگر سیتوزولی دیگری است که به dsDNA سیتوزولی متصل شده و اینفلامازوم را تشکیل می‌دهد که به طریق پروتئولیتیک سایتوکاین التهابی فعال بیولوژیکی IL-1β را تولید



شکل ۵-۴. مسیر شناسایی DNA سیتوزولی توسط STING. DNA میکروبی سیتوپلاسمی و DNA خودی تجمع یافته در سیتوزول آنزیم cGAS را فعال کرده که این آنزیم سنتز GMP-AMP حلقوی cGAMP را از ATP و GTP کاتالیز می‌کند. cGAMP به STING موجود در غشای شبکه اندوپلاسمی متصل گشته منجر به جابجایی STING به شبکه گلژی شده (نشان داده نشده)، و سپس STING، کیناز TBK1 را که IRF3 را فسفریله می‌کند، فراخوانی و فعال می‌سازد. IRF3 فسفریله به هسته می‌رود جایی که بروز ژن IFN تیپ I را القا می‌کند. DNA خودی ممکن است در نتیجهٔ آسیب ژنومی یا میتوکندریایی یا از DNA turnover ایجاد شود. ملکول‌های پیامبر ثانویه باکتریایی یعنی di-GMP حلقوی (c-di-GMP) و di-AMP حلقوی (c-di-AMP) به طور مستقیم توسط STING حس می‌شوند. cGAS، cyclic GMP-AMP synthase؛ IFN، اینترفرون؛ IRF3، interfron response factor 3؛ ATP، آدنوزین تری‌فسفات؛ ER، شبکه اندوپلاسمی؛ GTP، گوانوزین تری‌فسفات.

می‌کند. اینفلامازوم‌ها با دیگر حسگرهای ایمنی ذاتی نیز تشکیل می‌شوند که بعداً توصیف خواهند شد.

پذیرنده‌های شبه ـ *RIG*

پذیرنده‌های شبه ـ *RIG* (*RLRs*) حسگرهای سیتوزولی *RNA* ویروسی می‌باشند که با القای تولید اینترفرون‌های

ضد ویروسی نوع I پاسخ می‌دهند. این خانواده از پذیرنده‌ها پس از RIG نام‌گذاری شدند. RLR ها می‌توانند RNA دورشته‌ای و هترودوپلکس‌های RNA-DNA را که در ژنوم‌های ویروس‌های RNAدار وجود دارند، و همچنین نسخه‌های RNA در ویروس‌های RNA و DNAدار را شناسایی کنند. ۲ نوع RLR که به خوبی شناخته شده‌اند، RIG-1 و MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) هستند. هر دوی این پروتئین‌ها حاوی ۲ دومین فراخوانی کاسپاز در انتهای آمینی هستند که با سایر پروتئین‌های پیام‌رسان واکنش متقابل می‌دهند، همچنین یک دومین RNA هلیکاز و یک دومین انتهای کربوکسی دارند که دو تای آخر در شناسایی RNA دخیل هستند. RIG-1 و MDA5 مجموعه‌های مختلفی از RNA ویروسی را که مشخصه ویروس‌های مجزا بوده و متعلق به RNA پستانداران نیستند، شناسایی می‌کنند. به عنوان مثال، MDA5، dsRNA با طول بلند (۶kb–۱) را که بلندتر از dsRNAای است که ممکن است به طور موقت در سلول‌های نرمال تشکیل شود، شناسایی می‌کند و RIG-I تنها RNA دارای واحد تری‌فسفات در انتهای ′۵ را تشخیص می‌دهد که در mRNA سیتوزولی سلول میزبان پستانداران وجود ندارد و به دلیل اضافه‌شدن کلاهک ۷-متیل گوانوزین در این موجودات است. RIG-I می‌تواند RNA تک‌رشته کوتاه فاقد کلاهک و یا dsRNA را شناسایی کند. MDA-5 می‌تواند dsRNA با یا بدون کلاهک ′۵ را شناسایی کند، اما فقط در صورتی که این RNAها در موقعیت O-′۲ در قند ریبوز اولین نوکلئوتید مجاور کلاهک غیرمتیله باشند. کوروناویروس‌ها می‌توانند با به کارگیری آنزیم‌هایی که یک کلاهک ′5 بر روی RNAهای ویروس ایجاد می‌کنند، از RIG-I بگریزند، همچنین آنها می‌توانند با بیان کردن یک آنزیم که ریبوز را در اولین نوکلئوتید هر RNA ویروس متیله می‌کند از پاسخ‌های ضد ویروسی به واسطهٔ MDA-5 فرار کنند. RLR ها در انواع مختلف سلول‌ها از جمله لکوسیت‌های مشتق از مغز استخوان و سلول‌های بافتی مختلف بیان می‌شوند. بنابراین این پذیرنده‌ها انواع بسیاری از سلول‌ها را که به عفونت با ویروس‌های RNAدار مستعد می‌باشند قادر می‌سازد تا پاسخ‌های ایمنی ذاتی را علیه این ویروس‌ها به کار بگیرند.

در هنگام اتصال RNA دورشته‌ای ویروس، RLR ها به وسیلهٔ پروتئین MAVS (mitochondrial antiviral signaling) به غشای خارجی میتوکندری فراخوانده می‌شوند. این امر منجر به یک مکانیسم تکثیر خود (self-propagating) می‌گردد که به موجب آن MAVS جهت تشکیل تجمعات رشته‌ای با وزن مولکولی بالا پلیمریزه شده و این امر سایر مولکول‌های MAVS را برای پلیمریزه شدن القا می‌کند. تجمعات MAVS وقایع سیگنالینگ را آغاز می‌کنند که این وقایع منجر به فسفریلاسیون و فعال‌شدن IRF3 و IRF7 و همچنین NF-κB می‌شوند. این فاکتورهای نسخه‌برداری تولید اینترفرون‌های نوع I را القا می‌نمایند. MDA5 و RIG-I نه تنها تولید IFN نوع I را تحریک می‌کنند بلکه به طور مستقیم تکثیر ویروس را با مهار میان‌کنش پروتئین- RNA ویروسی مهار می‌کنند.

اینفلامازوم‌ها (Inflammasomes)

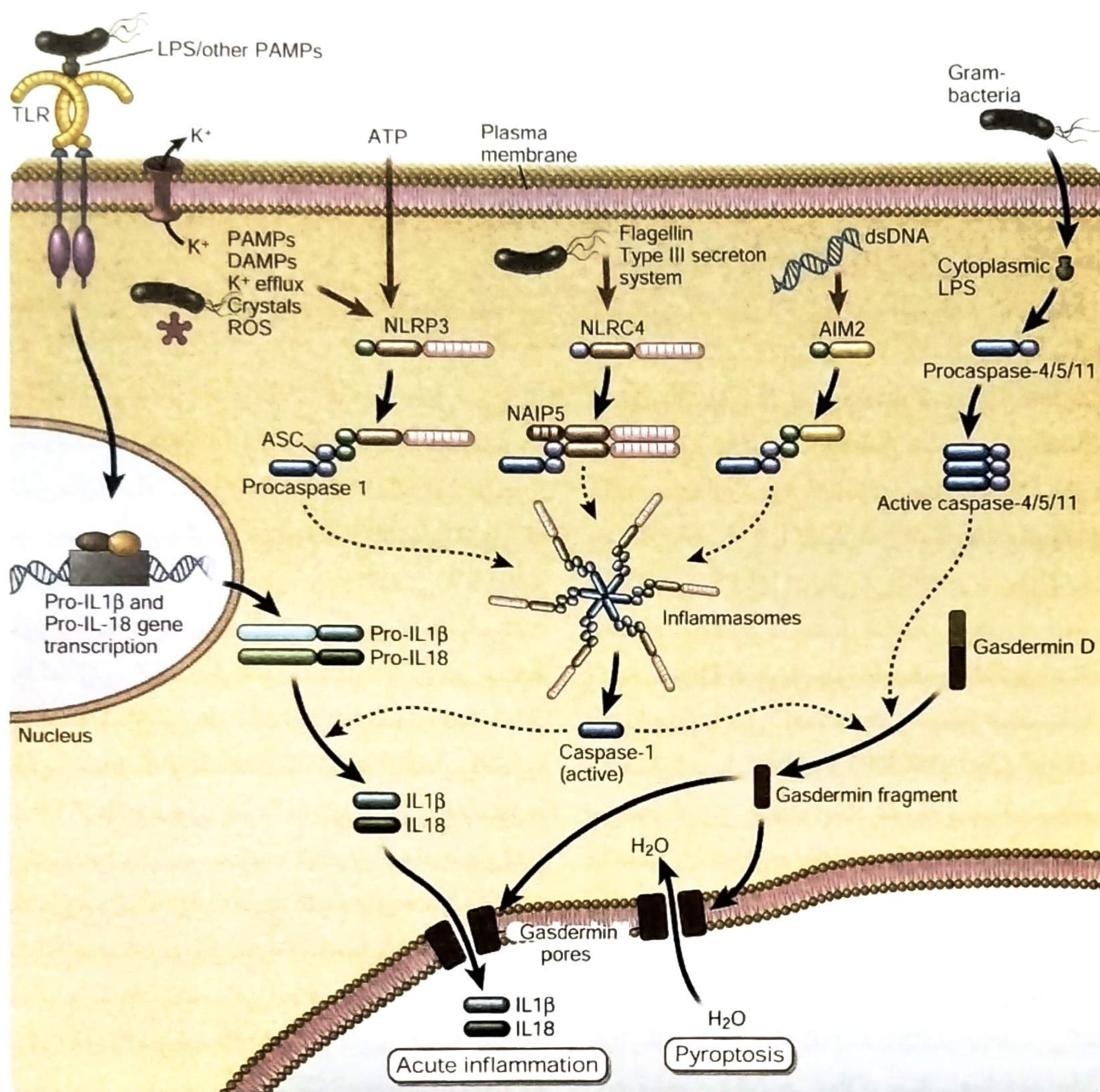
اینفلامازوم‌ها کمپلکس‌های آنزیمی چند پروتئینی هستند که در سیتوزول در پاسخ به عفونت‌ها یا آسیب سلولی شکل می‌گیرند، که به طریق پروتئولیتیک کاسپاز ۱ فعال را تولید کرده و در نتیجه فرم‌های فعال بیولوژیکی سایتوکاین‌های التهابی $IL\text{-}1\beta$ و IL-18 را تولید می‌کنند (شکل ۶-۴). $IL\text{-}1\beta$ و IL-18 دو سایتوکاین هومولوگ هستند که به صورت پیش‌سازهای غیرفعال تولید شده و می‌بایست توسط آنزیم کاسپاز ۱ به طریق پروتئولیتیک برش خورده تا سایتوکاین‌های فعال تولید شوند، این سایتوکاین‌ها از سلول آزاد شده و پاسخ‌های التهابی را پیش می‌برند. اکثر اینفلامازوم‌ها (به اصطلاح اینفلامازوم‌های کانونیکال [canonical]) از الیگومرهایی از یک حسگر، کاسپاز ۱ و یک آداپتور که این دو را مرتبط می‌کند تشکیل شده‌اند، این کمپلکس‌های الیگومر تنها زمانی شکل می‌گیرند که حسگرها تغییراتی را در سلول شناسایی کنند که نشان‌دهندهٔ عفونت یا آسیب می‌باشند. بنابراین، التهاب به واسطهٔ $IL\text{-}1\beta$ و IL-18 هنگامی رخ می‌دهد که PAMPها یا DAMPها در سیتوزول باشند که نشانه‌ای از عفونت یا آسیب سلولی است.

اینفلامازوم‌ها می‌توانند به وسیلهٔ چندین پروتئین حسگر مختلف شکل گیرند. حسگرهای خانواده NLR در اینفلامازوم‌های مختلف از جمله NLRB، NLRC4 و حداقل

شش پروتئین NLRP یافت می‌شوند (شکل ۴-۴ را ببینید). حسگرهایی که در خانواده NLR نیستند ولی توسط اینفلامازوم‌ها استفاده می‌شوند شامل اعضای خانواده AIM2 از جمله AIM2 و IFI16 هستند که پیش از این به عنوان حسگرهای DNA توصیف شدند. این پروتئین‌ها شامل یک دومین حسگر DNA و یک دومین pyrin می‌باشند. pyrin یک پروتئین حسگر غیر NLR دیگر است که دارای یک دومین پیرین در انتهای آمینی بوده و در تشکیل اینفلامازوم شرکت می‌کند. همان‌طور که پیش از این بحث گردید ژن کدکنندهٔ Pyrin در بیماری تب مدیترانه‌ای خانوادگی موتاسیون یافته است.

همچنین تشکیل اینفلامازوم زمانی تحریک می‌گردد که پروتئین‌های حسگر به طور مستقیم محصولات میکروبی در سیتوزول را شناسایی می‌کنند یا زمانی که حسگرها تغییر در مقدار ملکول‌های اندوژن یا یون‌های سیتوزولی را تشخیص دهند که به طور غیرمستقیم حضور عفونت یا آسیب سلولی را نشان می‌دهند. حسگرها در پاسخ به PAMPها یا سیگنال‌های غیرمستقیم از طریق واکنش‌های هوموتایپیک (homotypic) بین دومین‌های ساختاری مشترک به پروتئین‌های دیگر متصل می‌شوند و از این رو کمپلکس اینفلامازوم را تشکیل می‌دهند. برای مثال، پس از اتصال به یک لیگاند، چندین پروتئین NLRP3 مشابه به منظور تشکیل یک الیگومر با هم واکنش می‌دهند و هر کدام از پروتئین‌های NLRP3 در الیگومر به یک پروتئین آداپتور به نام ASC (apoptosis associated speck-like protein containing a CARD) متصل می‌شود. اتصال ASC به حسگرها مانند پروتئین‌های NLRP باعث یک تغییر کنفورماسیونی در ASC می‌شود که سبب تغییرات کنفورماسیونی مشابه در سایر مولکول‌های ASC در سیتوزول با یک مکانیسم تکثیر خود (self-propagating) می‌گردد. این فرآیند منجر به تشکیل فیلامنت‌های ASC می‌شود که می‌تواند تجمع یافته و پیش‌ساز غیرفعال کاسپاز ۱ به نام پروکاسپاز ۱ را فرا بخواند. فراخوانی و تجمع بعدی پروتئین‌های پروکاسپاز ۱ منجر به تولید کاسپاز ۱ فعال به طریق پروتئولیتیک می‌شود. کاسپازها پروتئازهای دارای بنیان سیستئین در جایگاه فعالشان هستند که سوبستراهای پروتئینی را در محل واحدهای آسپارتات می‌شکنند. اگرچه چندین نوع دیگر کاسپاز در یک نوع از مرگ سلولی به نام آپوپتوز شرکت می‌کنند (فصل ۱۵ را ببینید)، عملکرد اصلی کاسپاز ۱ شکستن اشکال پیش‌ساز سیتوپلاسمی غیرفعال IL-1β و IL-18 است. شکسته شدن توسط کاسپاز ۱ باعث پیدایش فرم فعال این دو سایتوکاین می‌شود که پس از آن سلول را ترک کرده و اعمال پیش‌التهابی مختلفی را انجام می‌دهند. IL-1β فاقد سیگنال پپتید است که برای ترشح اکثر پروتئین‌ها از سلول ضروری می‌باشد؛ بنابراین، مکانیسم دیگری برای آزادسازی آن از سیتوزول مورد نیاز است. کاسپاز ۱ همچنین یک پروتئین سیتوزولی به نام **گاسدرمین D (gasdermin D)** را می‌شکند که این امر باعث تولید یک قطعه N ترمینال شده که این قطعه جهت تشکیل منافذی در غشای پلاسمایی پلیمریزه می‌شود و از طریق این منافذ IL-1β پردازش شده می‌تواند سلول را ترک کند. در برخی از انواع سلول‌ها، منافذ گاسدرمین در یک نوع مرگ سلولی به نام پیروپتوزیس (pyroptosis) که بعداً شرح داده می‌شود نیز شرکت می‌کنند. ما بعداً عملکرد IL-1β و IL-18 و پاسخ التهابی را با جزئیات بیشتر در این فصل تشریح خواهیم کرد. در اینجا کافی است بگوئیم که التهاب القاء شده به وسیله IL-1 باعث ایجاد یک عملکرد حفاظتی از طریق فراخوانی فاگوسیت‌ها می‌شود که این سلول‌ها میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده‌ای را که باعث تحریک تولید اینفلامازوم شده‌اند حذف می‌کنند.

فعال‌سازی اینفلامازوم به وسیلهٔ انواع مختلف تحریکات سیتوپلاسمی که اغلب با عفونت‌ها و استرس سلولی همراه هستند، القاء می‌شوند که شامل محصولات میکروبی، کریستال‌هایی با منشأ محیطی یا درونی و کاهش غلظت سیتوزولی یون پتاسیم (K^+) هستند (شکل ۶-۴). NLRC4، فلاژلین سیتوزولی و اجزاء سیستم ترشحی تیپ III باکتری را شناسایی می‌کند. NLRP1 توکسین کشندهٔ آنتراکس را شناسایی می‌کند. NLRP3 بسیاری از DAMPها و PAMPها از جمله کریستال‌های اوریک اسید، کریستال‌های هیدروکسید آلومینیوم استفاده شده در ادجوانت‌های واکسن، آدنوزین تری‌فسفات (ATP) آزاد شده از میتوکندری، سیلیکا، محصولات باکتریایی، توکسین‌های باکتریایی تولید شده از استرپتوکوک و استافیلوکوک، هیبریدهای DNA-RNA



شکل ۶-۴. اینفلامازوم‌ها. فعال‌شدن سه نوع مختلف اینفلامازوم‌های canonical با استفاده از NLRP3، NLRC4، یا AIM2 به عنوان حسگرها، و اینفلامازوم‌های noncanonical تشکیل شده از کاسپازهای ۴، ۵ یا ۱۱ نشان داده شده است. برخی از لیگاندها یا شرایط سلولی که سرهم‌بندی هر کدام از این اینفلامازوم‌ها را القا می‌کند نشان داده شده است. اینفلامازوم‌های canonical به صورت کمپلکس‌های چندواحدی شامل حسگرهای NLR، پروتئین‌های آداپتور مانند ASC یا NAIP5، پروکاسپاز ۱ تشکیل می‌شوند که منجر به تولید کاسپاز ۱ فعال به طریق پروتئولیتیک شده که می‌تواند Pro-IL-1β و Pro-IL-18 را به IL-1β و IL-18 فعال تبدیل کند. کاسپاز ۱ فعال شده توسط اینفلامازوم همچنین می‌تواند پروتئین سیتوزولی گاسدرمین D را به طریق پروتئولیتیک شکسته و تولید یک قطعه N ترمینال کند که در غشاء پلاسمایی پلیمریزه می‌شود و منفذی را ایجاد می‌کند که از طریق آن IL-1β به خارج و آب و یون‌ها به داخل سلول وارد شده و در نتیجه منجر به مرگ سلولی از طریق لیز اسموتیک خواهد شد. این مسیر مرگ سلولی پیروپتوزیس نامیده می‌شود چرا که این مرگ با التهاب ناشی از IL-1 آزاد شده از سلول‌های در حال مرگ همراه است. LPS سیتوپلاسمی سرهم بندی مولکول‌های پروکاسپاز ۴، ۵ یا ۱۱ را جهت تشکیل اینفلامازوم‌های noncanonical القا می‌کند. این اینفلامازوم‌ها مولتی‌مرهایی از کاسپاز ۴، ۵، یا ۱۱ فعال هستند که می‌توانند گاسدرمین D را نیز شکسته و منجر به تشکیل منفذ گاسدرمین - N و پیروپتوزیس شوند. AIM2، Absentin melanoma-2؛ ASC، apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD؛ ATP، آدنوزین تری‌فسفات؛ DABPs، الگوهای ملکولی همراه با آسیب؛ IL-1، اینترلوکین- ۱؛ LPS، لیپوپلی‌ساکارید؛ NLR، پذیرنده شبه NOD؛ PAMP، الگوهای ملکولی همراه با پاتوژن؛ ROS، گونه‌های فعال اکسیژن؛ TLR، پذیرنده شبه Toll.

باکتریایی و ویروس آنفولانزا را شناسایی می‌کند. NLRP12، PAMPهای گونه‌های یرسینیا را حس کرده و برای کنترل یرسینیا مورد نیاز است. Pyrin به توکسین‌های باکتریایی بی‌شماری پاسخ می‌دهد که همگی تغییرات پس از ترجمهٔ مربوط به GTPaseهای خانواده Rho اندوژن را میانجی‌گری می‌کنند.

مکانیسمی که به واسطهٔ آن چنین ملکول‌های متنوعی، حسگرهای NLR مشابه را فعال می‌کنند ناشناخته است. تنوع ساختاری عواملی که اینفلامازوم‌ها را فعال می‌کنند، پیشنهادکننده این موضوع است که آنها مستقیماً به پروتئین‌های NLR متصل نمی‌شوند اما ممکن است با ایجاد تغییرات مشترک کوچکی در شرایط سیتوپلاسمی اندوژن که NLR ها را فعال می‌کنند، عمل نمایند. کاهش غلظت یون پتاسیم در سیتوپلاسم می‌تواند یک مکانیسم مشترک باشد، زیرا کاهش K^+ سلولی القاشده توسط برخی سموم سوراخ‌کننده باکتریایی می‌تواند اینفلامازوم‌ها را فعال نماید. بسیاری از سایر فعال‌کننده‌های شناخته شده اینفلامازوم مانند ATP خارج سلولی باعث افزایش خروج K^+ از سلول‌ها می‌شوند. مکانیسم مشترک دیگری که در فعال‌شدن اینفلامازوم دخالت دارد، تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) است که رادیکال‌های آزاد سمی اکسیژن هستند و اغلب در جریان آسیب سلولی ایجاد می‌شوند. کریستال‌های فعال کنندهٔ اینفلامازوم ممکن است از طریق آسیب غشاهای لیزوزومی عمل نمایند، در نتیجه ROS به درون سیتوزول آزاد می‌شود و در آنجا توسط حسگرهایی که تشکیل اینفلامازوم را تحریک می‌کنند، شناسایی می‌گردد.

فعال شدن کاسپازها به واسطه اینفلامازوم همچنین باعث به وجود آمدن یک فرم التهابی مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده به نام پیروپتوزیس (pyroptosis) در ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک (اما نه در نوتروفیل‌ها و اکثر سلول‌های دیگر) می‌شود (شکل ۶-۴). این نوع مرگ سلولی نتیجهٔ منافذ غشای پلاسمایی تشکیل شده توسط قطعات گاسدرمین D به واسطه کاسپاز می‌باشد که پیش از این به عنوان مسیری جهت آزادسازی $IL\text{-}1\beta$ از سلول‌ها شرح داده شد. این منافذ در مرگ اسموتیک ماکروفاژها و DCها مشارکت می‌کنند، که با خروج مایع از سلول، تورم سلول‌ها، از دست رفتن انسجام غشای پلاسمایی و آزادسازی واسطه‌های التهابی از جمله $IL\text{-}1\beta$، IL-18، TNF، IL-6 و IL-8 مشخص می‌شود. پیروپتوزیس منجر به مرگ میکروب‌های خاصی می‌شود که به سیتوزول دسترسی پیدا کرده‌اند. پیروپتوزیس به وسیلهٔ اینفلامازوم‌های Canonical با استفاده از حسگرهای NLRC4، NLRP1، NLRP3، AIM2، Pyrin، و NLRP3 القا می‌شود که همگی منجر به فعال‌شدن کاسپاز ۱ می‌گردند. کاسپاز ۱ گاسدرمین D را می‌شکند، دومن مهاری انتهای کربوکسیل را برداشته و دومن انتهای آمینی تشکیل دهنده منفذ را ایجاد می‌کند. پیروپتوزیس می‌تواند توسط فعال شدن مسیر اینفلامازوم noncanonical که از کاسپازی متفاوت (کاسپاز ۱۱ در جوندگان، کاسپاز ۴ یا کاسپاز ۵ در انسان‌ها) استفاده می‌کند، نیز القا شود. LPS باکتریایی می‌تواند در سیتوزول به طور مستقیم به کاسپاز ۱۱ متصل شود، که منجر به فعال‌شدن گاسدرمین D به طریق پروتئولیتیک و تشکیل منفذ القا کنندهٔ پیروپتوزیس شود، و همچنین به طور غیرمستقیم منجر به فعال‌شدن اینفلامازوم NLRP3 و تولید $IL\text{-}1\beta$ فعال می‌شود. افزایش التهاب ایجاد شده به وسیلهٔ پیروپتوزیس پاکسازی باکتریایی را افزایش می‌دهد اما همچنین ممکن است منجر به شوک سپتیک (septic shock) گردد که یک واکنش شدید سیستمیک به سایتوکاین‌های التهابی می‌باشد. فقدان کاسپاز ۱۱ در موش مهندسی شده ژنتیکی آنها را از شوک سپتیک القا شده با LPS حفاظت می‌کند.

کشف این که برخی مواد کریستالی فعال‌کننده‌های قوی اینفلامازوم هستند درک ما را از برخی بیماری‌های التهابی تغییر داده است. **نقرس** (gout) یک حالت التهابی دردناک مفاصل است که از قدیم مشخص شده بود که به رسوب کریستال‌های مونوسدیم اورات در مفاصل مرتبط است. شواهد تجربی نشان می‌دهند که زمانی که این کریستال‌ها فاگوسیتوز می‌شوند، غشاهای لیزوزومی سلول‌ها را تخریب کرده و منجر به فعال‌شدن اینفلامازوم‌ها و متعاقب آن ایجاد التهاب می‌گردد. براساس این یافته‌ها، آنتاگونیست‌های IL-1 جهت درمان مؤثر موارد شدید نقرس که به داروهای ضدالتهابی معمول مقاوم هستند، استفاده شده‌اند. به طور مشابه، نقرس کاذب (Pseudogout) به وسیله رسوب کریستال‌های کلسیم پیروفسفات و فعال‌شدن اینفلامازوم ایجاد می‌شود. استنشاق شغلی سیلیکا و آزبستوز می‌تواند

منجر به التهاب مزمن و بیماری فیبروزی ریه شود. علاوه بر این تمایل وجود دارد که از توان بالقوه بلوک کردن اینفلامازوم یا IL-1 برای درمان این بیماری‌ها استفاده شود.

فعال‌شدن نامنظم اینفلامازوم به علت موتاسیون‌های اتوزومی که سبب به دست آوردن عملکرد (gain of function) در یکی از اجزای پروتئینی اینفلامازوم می‌گردند، سبب فعال شدن نامنظم و تولید بیش از حد IL-1 می‌گردد که نتیجه آن حملات راجعه تب و التهاب لوکالیزه به صورت شایع در پوست، مفاصل و حفرهٔ شکمی می‌باشد. این اختلالات اینفلامازوموپاتی‌ها (inflammasomopathies) یا سندرم‌های فعال‌شدن IL-1β نامیده می‌شوند، مانند اینترفرونوپاتی‌های نوع I که پیش از این شرح داده شد و سندرم‌های خودالتهابی. طولانی‌ترین مورد مطالعهٔ سندرم‌های خودالتهابی مرتبط با اینفلامازوم، تب مدیترانه‌ای خانوادگی است که به علت موتاسیون ژن MEFV کدکنندهٔ Pyrin می‌باشد. بیماری‌های خودالتهابی ایجاد شده توسط موتاسیون‌هایی در NLRP3 (که کرایوپیرین هم نامیده می‌شود)، سندرم‌های دوره‌ای همراه کرایوپیرین (CAPS یا cryopyrin associated periodic syndromes) نامیده می‌شوند. بیماران مبتلا به CAPS می‌توانند به طور موفقیت‌آمیزی با آنتاگونیست‌های IL-1 درمان شوند، همان‌طور که از پاتوژنز این سندرم‌ها پیش‌بینی می‌شود.

تمایل زیادی که اخیراً به موضوع اینفلامازوم به وجود آمده است به واسطهٔ این یافته است که در بیماری‌های متنوعی اینفلامازوم‌ها ممکن است به وسیلهٔ رسوب مقادیر بیش از حد مواد اندوژن در بافت‌ها فعال شوند. این مواد شامل کریستال‌های کلسترول داخل ماکروفاژها در آترواسکلروزیس، اسیدهای چرب آزاد و لیپیدها در بافت چربی در سندرم متابولیک همراه با چاقی و دیابت تیپ ۲ و β - آمیلوئید در بیماری آلزایمر می‌باشند. در همهٔ این وضعیت‌ها، فعال‌شدن اینفلامازوم منجر به تولید IL-1 و التهاب می‌شود که ممکن است در پاتوژنز بیماری‌ها مشارکت کند. چنین یافته‌هایی کارآزمایی‌های بالینی را در جهت بهبود برخی از این بیماری‌ها با استفاده از آنتاگونیست‌های IL-1 رهنمون ساخته است.

سایر پذیرنده‌های شناساگر الگوی همراه با سلول

چندین نوع دیگر از پذیرنده‌های غشاء پلاسمایی و سیتوپلاسمی، مشابه TLR ها سیگنال‌های فعال‌کننده را انتقال می‌دهند که پاسخ‌های التهابی را پیش برده و کشتن میکروب‌ها را افزایش می‌دهند، یا عمدتاً در برداشت میکروب‌ها به داخل فاگوسیت‌ها مشارکت می‌کنند (جدول ۳-۴ را ببینید).

پذیرنده‌های لکتین نوع C برای کربوهیدرات‌های میکروبی

پذیرنده‌های سلولی که کربوهیدرات‌های روی سطح میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند فاگوسیتوز میکروب‌ها و ترشح سایتوکاین‌هایی را که التهاب و پاسخ‌های ایمنی آداپتیو بعدی را افزایش می‌دهند، تسهیل می‌کنند (جدول ۴-۴). این پذیرنده‌ها به خانواده لکتین نوع ـ C تعلق دارند و از آنجایی که آنها به کربوهیدرات‌ها (در نتیجه *لکتین‌ها*) به صورت وابسته به Ca^{++} (در نتیجه، *C*-type) متصل می‌شوند، به این نام خوانده می‌شوند. لکتین‌های نوع C، CLRs یا C-type lectin-like receptors نیز نامیده شده‌اند تا شبیه به نامگذاری TLRها و سایر پذیرنده‌های شناساگر الگو باشد. این پذیرنده‌ها پروتئین‌های غشایی اینتگرال هستند که روی سطح ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و برخی از سلول‌های بافتی وجود دارند. دیگر لکتین‌ها پروتئین‌های محلول موجود در خون و مایعات خارج سلولی هستند (بعداً توضیح داده می‌شود). تمام این مولکول‌ها دارای یک دومین شناساگر کربوهیدراتی حفاظت شده هستند. چندین نوع از لکتین‌های نوع C غشاء پلاسمایی وجود دارند که دارای ویژگی برای کربوهیدرات‌های مختلف مانند مانوز، گلوکز، *N*-استیل گلوکز آمین و بتا-گلوکان‌ها هستند. به طور کلی این لکتین‌های سطح سلولی ساختارهای کربوهیدراتی موجود روی دیوارهٔ سلولی میکروارگانیسم‌ها اما نه سلول‌های پستانداران را شناسایی می‌کنند. برخی از این پذیرنده‌های لکتین نوع C در فاگوسیتوز میکروب‌ها نقش دارند و بقیه دارای اعمال سیگنال‌دهی می‌باشند که پاسخ‌های حفاظتی سلول‌های میزبان علیه میکروب‌ها را القاء می‌کنند.

جدول ۴-۴. پذیرنده‌های لکتین نوع C

	پذیرنده مانوز (CD206)	دکتین-۱ (CD369)	دکتین-۲ و Mincle	DC-Sign (CD 209)	لانگرین (CD 207)
لیگاند	مانوز و فوکوز انتهایی روی سطح میکروب	βگلوکان بر روی سطوح سلولی قارچی	مانوز فراوان روی هیف قارچی و باکتری	مانوز و فوکوز انتهایی روی سطوح سلولی میکروبی	مانوز انتهایی روی سطوح سلولی میکروبی
انتقال سیگنال	نامشخص	ITAM/SYK/CARD9 مسیر فعال‌سازی NF-κB	ITAM/SYK/CARD9 مسیر فعال‌سازی NF-κB	نامشخص	نامشخص
بروز سلولی	ماکروفاژها	سلول‌های دندریتیک	سلول‌های دندریتیک	سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال سینوزوئیدی	سلول‌های دندریتیک در سدهای اپی‌تلیالی
عملکرد	فاگوسیتوز؛ ایمنی ضد قارچ	التهاب و عرضه آنتی‌ژن؛ تمایز Th17؛ ایمنی ضد قارچ	التهاب و عرضه آنتی‌ژن؛ تمایز Th17؛ ایمنی ضد قارچ و مایکوباکتریایی	چسبندگی، ویروس هپاتیت C و عفونت HIV	فاگوسیتوز، عرضه آنتی‌ژن

DC-SIGN, Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3 (ICAM3)- grabbing nonintegrin; ITAM, Immunoreceptor tyrosine-based activation motif; Mincle, Macrophage inducible Ca^{++} dependent lectin.

- **پذیرنده مانوز** (CD206) بر روی ماکروفاژها، DCها، و سلول‌های اندوتلیال لنفاتیک بارز می‌شود و در فاگوسیتوز انواع مختلفی از میکروب‌ها شرکت دارد. این پذیرنده چندین قند انتهایی خاص روی کربوهیدرات‌های سطح میکروبی مانند D-مانوز، L-فوکوز و *N*-استیل-D-گلوکز آمین را شناسایی می‌کند. این قندهای انتهایی اغلب روی سطح میکروارگانیسم‌ها حضور دارند در حالی که کربوهیدرات‌های سطح سلول یوکاریوتی اغلب به گالاکتوز و اسید سیالیک ختم می‌شوند. بنابراین قندهای انتهایی روی میکروب‌ها می‌توانند به عنوان PAMP ها در نظر گرفته شوند. اعمال پیام‌رسانی پذیرنده مانوز به خوبی توصیف نشده است، و انتهای کوتاه سیتوپلاسمی این پذیرنده موتیف‌های انتقال پیام شناخته شده‌ای ندارد.
- **دکتین‌ها**. (DC associated c-type lectins) شامل چندین لکتین مختلف می‌باشد که درون یک ناحیه ژنی بر روی کروموزوم ۱۲ انسان کد می‌گردد، همچنین شامل ژن‌های کدکنندهٔ پذیرنده‌های سلول NK می‌باشد (بعداً بحث خواهد شد). دکتین‌ها بر روی سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها بارز می‌شوند و نقش مهمی را در ایمنی علیه قارچ‌ها و علاوه بر آن در پاسخ به باکتری‌های خاصی بر عهده دارد. دکتین-۱ (CD369) به بتاگلوکان متصل می‌شود که بخش اصلی دیواره سلولی بسیاری از گونه‌های قارچی می‌باشد، و جهت ایمنی علیه گونه‌های قارچی بیماری‌زای مختلف از جمله کاندیدا، آسپرژیلوس و پنوموسیستیس مورد نیاز می‌باشد. دکتین-۲ و mincle دو نوع دکتین هستند که الیگوساکاریدهای دارای مانوز زیاد روی شکل هایفی برخی قارچ‌ها و باکتری‌ها را شناسایی می‌کند. این دکتین‌ها در پاسخ به اتصال به لیگاندهایشان وقایع سیگنالینگ را در سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها القاء می‌کنند که انواعی از عملکردهای ایمنی را فعال می‌کنند. دم سیتوپلاسمی

دکــــــــتین- ۱ دارای ITAM (Immunoreceptor tyrosine-based activation motif) است که تیروزین کینازها را به کار گرفته و انـتقال سـیگنال‌ها مـنجر بـه رونویسی ژن می‌گردد. دکتین- ۲ و mincle متکی به یک پـروتئین شـریک سـیگنالینگ دارای ITAM بـه نـام FCRγ مـی‌باشند. ITAMهـا بـه وسـیلهٔ بسـیاری از پذیرنده‌های مختلف فعال‌کنندهٔ سلول در سیستم ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرند و مکانیسم انتقال سـیگنال آنها در فصل ۷ مورد بحث قرار خواهد گرفت. در پاسخ به اتصال لیگـاند بـه دکـتین- ۱، دکـتین- ۲ یـا mincle، سلول‌های دندریتیک سایتوکاین‌ها و سایر پروتئین‌های ایـجادکنندهٔ التـهاب را تـحریک مـی‌کنند و پـاسخ‌های ایـــمنی آداپــتیو را افــزایش مــی‌دهند. بــرخــی از سایتوکاین‌های القـاء شـده تکـامل نـوعی از سـلول T اجرایی به نام Th17 را افزایش می‌دهد که مخصوصاً در دفاع علیه عفونت‌های قـارچی و بـرخـی عـفونت‌های باکتریایی مؤثر است (فصل ۱۰ را ببینید).

- لانگرین (CD207) و DC-SIGN (CD209)، دو نـوع دیگر از CLRها هستند که بر روی سلول‌های دندریتیک بارز شده و هر دوی آنـها بـه مـانوز مـتصل مـی‌شوند و وظـایفی را در پـاسخ‌های ایـمنی عـلیه مـیکروب‌های گوناگون دارند. لانگرین توسط سلول‌های لانگرهانس اپی‌درمی و دیگر زیرمجموعه‌های سلول‌های دندریتیک در پوست و سـدهای اپـی‌تلیالی دیگـر بـیان مـی‌شود. DC-SIGN روی اکثر سلول‌های دندریتیک و همچنین ماکروفاژها و سـلول‌های انـدوتلیال سینوزوئیدی بـارز مـی‌شود. DC-SIGN بـه گـلیکوپروتئین‌های پـوشش ویروس هپاتیت C و HIV-1 متصل شده و ممکن است نـقشی پـاتوژنیک را در انـتشار عـفونت تـوسط ایـن ویروس‌ها ایفا کند.

پذیرنده‌های رفتگر

پـذیرنده‌های رفـتگر (scavenger receptors) شـامل مجموعه‌ای از پروتئین‌های سطح سـلولی است کـه از نـظر ساختار و عملکرد متنوع هستند و اساس قـرارگـیری در یک گروه، دارابودن ویژگی مشترک یـعنی مـیانجیگری بـرداشت لیپوپروتئین‌های اکسیدشده به داخل سلول‌هاست. برخی از این پذیرنده‌های رفتگر شامل پذیرنده رفتگر نوع A (SR-A) و CD36، روی مـاکـروفاژها بـیان شـده و فـاگـوسیتوز میکروارگانیسم‌ها را میانجیگری می‌کنند. به علاوه CD36 به عنوان یک پذیرندهٔ کـمکی در شـناسایی تـوسط TLR2/6 عمل کرده و به لیپوتئیکوئیک اسید و لیپوپپتیدهای دی‌آسیلهٔ باکـتریایی پـاسخ مـی‌دهد. طـیف وسـیعی از سـاختارهای مولکولی به هر کدام از پذیرنده‌های رفتگر متصل می‌شوند، شامل LPS، لیپوتئیکوئیک اسید، اسیدهای نوکلئیک، بـتا - گلوکان و پروتئین‌ها. اهمیت پذیرنده‌های رفتگر در ایـمنی ذاتی با افزایش استعداد به عفونت در موش‌های حـذف ژن شدهٔ فاقد این پذیرنده‌ها و نیز مشاهداتی که نشـان دادنـد چندین پاتوژن میکروبی فاکتورهای ویرولانس تولید می‌کنند که شناسایی و فاگوسیتوز با واسطه پذیرنده رفتگر را مـهار می‌کنند، مشخص شده است.

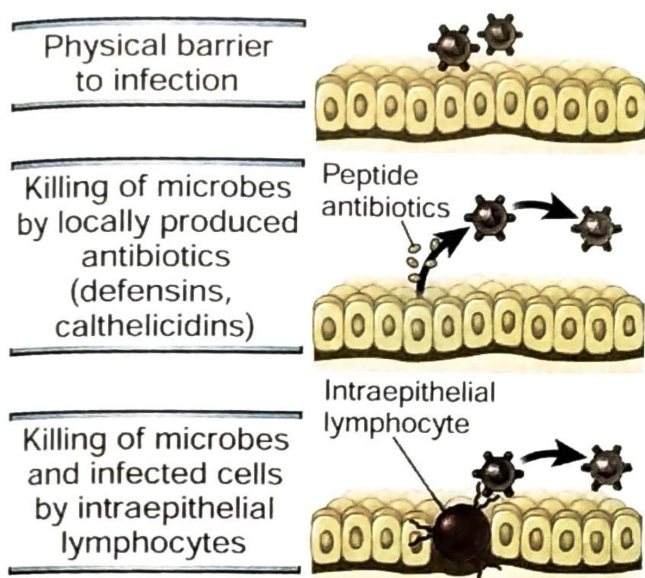
پذیرنده‌های فرمیل - پپتید

پذیرنده فرمیل پپتید- ۱ (FPR1) روی لکوسیت‌ها بارز شده و پپتیدهای باکتریایی حاوی واحدهای N-فرمیل متیونیل را شـناسایی کـرده و حـرکت جـهت‌دار سـلول‌ها را تـحریک می‌نماید. به دلیل این که تمام پروتئین‌های بـاکـتریایی و تعداد کمی از پروتئین‌های پستانداران (تنها آنهایی که داخل مـیتوکندری سـنتز مـی‌شوند) بـا N-فـرمیل مـتیونین آغـاز می‌شوند، FPR1 به فاگوسیت‌ها اجازه می‌دهد که ترجـیحاً پروتئین‌های باکتریایی را شناسایی کرده و نسبت بـه آنـها پاسخ دهند. لیگاندهای پپتید باکتریایی که به این پذیرنده‌ها مـتصل مـی‌شوند جـزء قـوی‌ترین مـواد جـاذب شـیمیایی (chemoattractants) برای لکوسیت‌ها هستند. مواد جاذب شیمیایی شامل چـندین نـوع از مـولکول‌های قـابل انـتشار هستند کـه اغـلب در مـحل عـفونت تـولید مـی‌شوند و بـه پذیرنده‌های خاص روی سلول‌ها متصل شده و حرکت آنها را به سمت منبع ماده جاذب شیمیایی جهت‌دهی می‌کنند. سایر مواد جاذب شیمیایی مانند کموکاین‌های بحث شده در فصل ۳ توسط سلول‌های میزبان ساخته می‌شوند. FPR1 همراه با سایر پذیرنده‌های مواد جاذب شیمیایی، بـه خـانواده بـزرگ پذیرنده‌های اتصال یابنده به پروتئین G متصل به‌گوانوزین تری‌فسفات (GPCR) که هفت بـار عـرض غشـاء را طـی کرده‌اند، تعلق دارند. این پذیرنده‌ها پاسخ‌های داخل سلولی را

از طریق پروتئین‌های G تریمر همراه آغاز می‌کنند (فصل ۷ را ببینید). پروتئین‌های G بسیاری از انواع پاسخ‌های سلولی مانند تغییرات اسکلت سلولی را تحریک کرده و منجر به افزایش حرکت سلولی می‌شوند.

اجزاء سلولی سیستم ایمنی ذاتی

سه عملکرد اصلی سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی شامل عمل به عنوان سدهایی در مقابل عفونت، عمل به عنوان نگهبان‌هایی برای شناسایی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده در بافت‌ها، و انجام اعمال اجرایی جهت حذف میکروارگانیسم‌ها می‌باشد. سلول‌های ایمنی ذاتی پذیرنده‌های شناساگر الگو مختلف را بیان می‌کنند، که قبلاً بحث شد و پس از شناسایی PAMP ها و DAMP ها با تولید سایتوکاین‌های التهابی و پروتئین‌های ضدویروسی و کشتن میکرب‌ها یا سلول‌های آلوده میزبان پاسخ می‌دهند. به علاوه برخی از سلول‌های ایمنی ذاتی برای تحریک پاسخ‌های ایمنی آداپتیو بعدی ضروری هستند.



شکل ۷-۴. سدهای اپی‌تلیال. سلول‌های اپی‌تلیال در محل‌های ورود میکروب‌ها، سدهای فیزیکی ایجاد می‌کنند، مواد ضدمیکربی تولید می‌کنند و لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیال را جای‌می‌دهند که اعتقاد بر این است که میکروب‌ها و سلول‌های آلوده را می‌کشند.

سدهای اپی‌تلیال

سطوح اپی‌تلیال دست‌نخورده، سدهای فیزیکی بین میکروب‌ها در محیط خارج و بافت میزبان را تشکیل می‌دهند (شکل ۷-۴). سطوح تماس اصلی بین محیط و پستانداران میزبان، پوست و سطوح مخاطی سیستم‌های معدی ـ روده‌ای، تنفسی و مجاری ادراری ـ تناسلی هستند. این سطوح توسط لایه‌های پیوسته از سلول‌های اپیتلیال تخصص یافته پوشیده شده‌اند که بسیاری از اعمال فیزیولوژیک مانند جلوگیری از ورود میکروب‌ها را انجام می‌دهند. از بین‌رفتن پیوستگی این لایه‌های اپیتلیال به وسیله تروما یا سایر علل، فرد را مستعد عفونت می‌کند. عملکردهای اصلی دفاع ذاتی توسط سدهای اپی‌تلیالی به طور خلاصه در اینجا بحث می‌گردد و ایمنی به وسیله سدهای اپی‌تلیالی با جزئیات بیشتر در فصل ۱۴ بحث خواهد شد.

عملکرد حفاظت‌کننده سد اپی‌تلیال تا حد زیادی فیزیکی است. سلول‌های اپیتلیال اتصالات محکمی را با همدیگر ایجاد می‌کنند که مانع عبور میکروب‌ها از بین سلول‌ها می‌شود. در پوست، لایه کراتین خارجی که با مرگ کراتینوسیت‌ها در سطح پوست تجمع می‌یابد از نفوذ میکروب‌ها به لایه‌های عمقی‌تر اپی‌درم جلوگیری می‌کند، و عفونت‌های پوستی به طور کلی زمانی رخ می‌دهند که یک شکاف سدی (barrier breach) وجود داشته باشد. موکوس ترشح چسبنده‌ای حاوی گلیکوپروتئین‌هایی به نام موسین است که به وسیلهٔ سلول‌های اپی‌تلیال تنفسی، معدی ـ روده‌ای و ادراری ـ تناسلی تولید می‌شود و به صورت فیزیکی تهاجم میکروبی را مختل کرده و حذف میکروب را به وسیله عملکرد مژه‌ای (ciliary) درخت برونشی و حرکت دودی روده (peristalsis) تسهیل می‌کند. اگرچه این خصوصیات سد فیزیکی به تنهایی در دفاع میزبان بسیار مهم می‌باشند، سایر مکانیسم‌های دفاع اپی‌تلیال برای تکمیل‌کردن سد مکانیکی تکامل یافته‌اند.

سلول‌های اپی‌تلیال و برخی لکوسیت‌ها پپتیدهایی را تولید می‌کنند که خواص ضدمیکروبی دارند. دو خانواده از لحاظ ساختاری مجزا از پپتیدهای ضدمیکروبی، دیفنسین‌ها و کاتلیسیدین‌ها هستند.

- **دیفنسین‌ها** (defensins)، پپتیدهای کوچکی به طول

۲۹ تا ۳۴ اسید آمینه هستند که دارای هر دو نواحی کاتیونیک و هیدروفوبیک بوده و ۳ پیوند دی‌سولفید داخل زنجیره‌ای دارند. ۲ خانواده دیفنسین‌های انسانی به نام‌های α و β براساس محل این پیوندها، افتراق داده می‌شوند. دیفنسین‌ها توسط سلول‌های اپی تلیال سطوح مخاطی و لکوسیت‌های حاوی گرانول از جمله نوتروفیل‌ها، سلول‌های NK و لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک، تولید می‌شوند. ترکیب مولکول‌های دیفنسین تولید شده بین انواع مختلف سلول‌ها متفاوت است. سلول‌های پنت (Paneth) در داخل کریپت‌های روده کوچک تولید کننده اصلی α دیفنسین‌ها هستند. بعضی مواقع به دیفنسین‌های تولیدی توسط سلول‌های پنت، کریپتیسیدین (crypticidin) می‌گویند؛ و عملکرد آنها محدودکردن تعداد میکروب‌های لومن روده در مجاورت سد اپی تلیال می‌باشد. دیفنسین‌ها درکولون، در سلول‌های مخاطی تنفسی و در پوست نیز تولید می‌شوند. بعضی از دیفنسین‌ها به طور ذاتی توسط برخی انواع سلولی تولید می‌شوند، اما ترشح آنها توسط سایتوکاین‌ها یا فرآورده‌های میکروبی می‌تواند افزایش یابد. در سایر سلول‌ها دیفنسین‌ها فقط در پاسخ به سایتوکاین‌ها و فرآورده‌های میکروبی تولید می‌شوند. عملکرد محافظتی دیفنسین‌ها شامل سمیت مستقیم برای میکروب‌ها از جمله باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌های پوشش‌دار و نیز فعال‌شدن سلول‌های درگیر در پاسخ‌های التهابی در مقابل میکروب‌ها می‌باشد. دیفنسین‌ها میکروب‌ها را توسط مکانیسم‌های متفاوتی می‌کشند. بسیاری از این مکانیسم‌ها وابسته به توانایی دیفنسین‌ها در وارد شدن به غشاهای میکروبی و مختل کردن عمل آنها می‌باشد.

- **کاتلیسیدین‌ها** توسط نوتروفیل‌ها و سلول‌های سدهای اپی‌تلیالی در پوست، مجرای معدی- روده‌ای و تنفسی تولید می‌شوند. کاتلیسیدین به صورت یک پروتئین پیش‌ساز ۱۸ کیلودالتونی ساخته می‌شود که ترشح شده و سپس از طریق پروتئولیتیک به دو پپتید می‌شکند که هر کدام نیز عملکرد محافظتی دارند. هر دو فرایند سنتز پیش‌ساز و شکستن پروتئولیتیک، توسط سایتوکاین‌های التهابی و فرآورده‌های میکروبی تحریک می‌شوند. کاتلیسیدین فعال، عملکردهای متعددی جهت محافظت در برابر عفونت‌ها دارد. این اعمال شامل سمیت مستقیم در برابر طیف وسیعی از میکروارگانیسم‌ها و فعال‌کردن پاسخ‌های متعدد در لکوسیت‌ها و سایر انواع سلول‌هاست که منجر به ریشه‌کن کردن میکروب‌ها می‌شود. قطعه انتهای کربوکسیل LL-37 نامیده می‌شود و می‌تواند به LPS، جزء توکسیک دیواره خارجی باکتری‌های گرم منفی، که توسط TLR4 شناسایی می‌شود، متصل شده و آن را خنثی نماید.

اپی‌تلیوم سدی دارای انواع خاصی از لنفوسیت‌ها از جمله لنفوسیت‌های T داخل اپی‌تلیال است که میکروب‌های مواجه یافته شایع را شناسایی کرده و به آنها پاسخ می‌دهند. لنفوسیت‌های T درون اپی‌تلیالی (intraepithelial T lymphocytes) در اپیدرم پوست و اپی‌تلیوم‌های مخاطی یافت می‌شوند. زیرگروه‌های مختلف لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیال بسته به گونه و بافت محل استقرار، در نسبت‌های مختلف وجود دارند. این زیرگروه‌ها به طور عمده براساس نوع پذیرنده‌های آنتی‌ژنی که بارز می‌کنند، افتراق داده می‌شوند. بعضی از سلول‌های T درون اپی‌تلیالی فرم معمول $TCR\alpha\beta$ را که بر روی اغلب لنفوسیت‌های T در بافت‌های لنفاوی و در گردش وجود دارد، بارز می‌کنند. مابقی سلول‌های T درون اپی‌تلیوم، فرم خاصی از پذیرنده آنتی‌ژنی به نام پذیرنده $TCR\gamma\delta$ را بروز می‌دهند که می‌تواند آنتی‌ژن‌های پپتیدی و غیرپپتیدی را شناسایی کند. یک ویژگی سلول‌های T داخل اپی‌تلیالی تنوع محدود پذیرنده‌های آنتی‌ژنی آنها در مقایسه با بیشتر سلول‌های T در ایمنی آداپتیو است. اعتقاد بر این است که لنفوسیت‌های T داخل اپی‌تلیال تعداد محدودی از ساختارهای میکروبی که بدن به طور رایج با آنها مواجه می‌شود، را شناسایی می‌کنند، که ویژگی شاخص پذیرنده‌های شناسایی کننده الگو در ایمنی ذاتی است که قبلاً توضیح داده شد. این امکان نیز وجود دارد که این لنفوسیت‌ها نه تنها با شناسایی آنتی‌ژن بلکه توسط سایتوکاین‌ها و دیگر ملکول‌های تولید شده از سلول‌های اپی‌تلیالی که در پاسخ به استرس تولید می‌شوند نیز فعال شوند. لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیال ممکن است با

ترشح سایتوکاین‌ها، فعال‌کردن فاگوسیت‌ها و کشتن سلول‌های آلوده در دفاع میزبان شرکت کنند.

فاگوسیت‌ها

سلول‌های دارای اعمال فاگوسیتی تخصص یافته، عمدتاً ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها، می‌باشند که میکروب‌هایی را که به سدهای اپی‌تلیال رخنه می‌کنند از بین می‌برند. ما انواع این سلول‌ها را در فصل ۲ معرفی کردیم و بعداً جزئیات بیشتری از عملکرد آنها را در زمینه پاسخ التهابی در این فصل بحث خواهیم کرد. نقش اصلی فاگوسیت‌ها در عملکرد دفاع سیستم ایمنی ذاتی علیه میکروب‌ها، با شیوع بالای عفونت‌های باکتریائی و قارچی در بیمارانی که به علت سرطان‌های مغز استخوان یا شیمی‌درمانی و اشعه درمانی برای سرطان (که سلول‌های نابالغ را در مغز استخوان تخریب می‌کند)، دارای تعداد کم نوتروفیل در خون هستند یا در بیماران مبتلا به نقص‌های ارثی در اعمال نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها مشخص می‌شود. نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها فاگوسیت‌های در گردش می‌باشند که در پاسخ به سیگنال‌های تولید شده توسط سلول‌های نگهبان ذاتی به بافت‌ها فراخوانده می‌شوند. منوسیت‌ها پس از ترک خون به سرعت به ماکروفاژها تمایز می‌یابند. ماکروفاژهای مقیم بافت اغلب در اکثر بافت‌ها در شرایط نرمال حضور داشته و به عنوان سلول‌های نگهبان عمل می‌کنند.

سلول‌های دندریتیک

سلول‌های دندریتیک به علت جایگاه آنها در بافت‌ها و بروز گسترده پذیرنده‌های شناسایی کننده الگو برای PAMPها و DAMPها به سرعت و به طور مؤثری میکروب‌های مهاجم را شناسایی می‌کنند. سلول‌های دندریتیک انواع بسیار مختلفی از TLR ها و پذیرنده‌های سیتوپلاسمی شناساگر الگو را در مقایسه با سایر انواع سلول‌ها بیان می‌کنند که آنها را به عنوان حس‌گرهای همه کاره PAMP ها و DAMP ها مطرح می‌سازد. DCها در پاسخ به میکروب‌های مهاجم، سایتوکاین‌های التهابی ترشح می‌کنند که فراخوانی لکوسیت‌های دیگر را از خون افزایش می‌دهد. زیردسته سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئید مهمترین منبع تولید سایتوکاین‌های ضدویروس، اینترفرون‌های نوع I، در پاسخ به عفونت‌های ویروسی هستند. ما اعمال ضدویروسی اینترفرون‌های نوع I را با جزئیات بیشتر در این فصل بحث خواهیم کرد.

توانایی سلول‌های دندرتیک در افزایش پاسخ‌های لنفوسیت T بعد از فعال‌شدن ایمنی ذاتی، آنها را به عنوان یک پل مهم بین ایمنی ذاتی و آداپتیو مطرح ساخته است. واکنش DCها به میکروب‌ها در پاسخ زودرس ایمنی ذاتی توانایی آنها را جهت فعال نمودن سلول‌های T در پاسخ ایمنی آداپتیو بعدی تقویت می‌کند. DCها آنتی‌ژن‌ها را به دام می‌اندازند و آنها را به سلول‌های T نمایش می‌دهند (فصل ۶ را ببینید). همچنین DCهای فعال شده به وسیله PAMPهای میکروبی ملکول‌های غشایی به نام کمک‌محرک‌ها (costimulator) را بارز می‌کنند که این ملکول‌ها پاسخ‌های سلول T را افزایش می‌دهند. به علاوه، بسته به ماهیت میکروبی که پاسخ ذاتی را القاء می‌کند، یک سلول دندریتیک تمایز سلول‌های T بکر را به سمت انواع مجزای سلول‌های اجرایی مانند سلول‌های Th1 تولیدکننده IFN-γ یا سلول‌های Th17 تولید کنندهٔ IL-17 هدایت می‌نماید. این ویژگی‌های DCها بعداً در فصل‌های ۹ و ۱۰ بحث خواهند شد. DCها به علت سکونت بافتی و توانایی در شناسایی سریع میکروب‌ها در بافت‌ها، به عنوان نگهبانان اصلی سیستم ایمنی مطرح هستند.

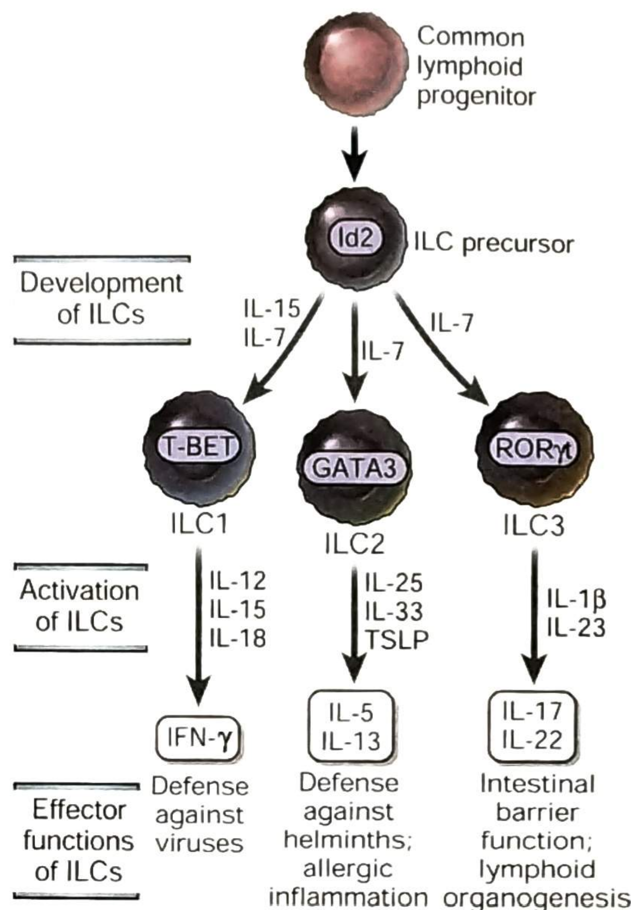
سلول‌های لنفوئیدی ذاتی تولید کنندهٔ سایتوکاین

سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILCs)، که در فصل ۲ معرفی شدند، سلول‌های مشتق از مغز استخوان با مورفولوژی لنفوسیتی هستند که به عنوان سلول‌هایی کشف شدند که سایتوکاین‌هایی مشابه با آنچه که سلول‌های T یاریگر می‌سازند، تولید می‌کنند اما این سلول‌ها فاقد TCRها می‌باشند. زیرگروه‌های مختلفی از ILCها وجود دارند که از یک پیش‌ساز مشترک لنفوئیدی مشابه با منشأ سلول‌های B و T منشأ می‌گیرند. اما مراحل دقیق تکامل ILC مخصوصاً در انسان‌ها به طور کامل مشخص نشده است. واضح است که در طول تکامل آنها، نقاط انشعابی وجود دارد که به سه زیرگروه مختلف سلول‌های ILC کمکی «helper» تبدیل می‌شوند که اساساً توسط ترشح انواع مختلفی از سایتوکاین‌ها

مشابه زیرگروه‌های سلول $T\ CD4^+$ یاریگر عمل می‌کنند، و یک شاخه جدا که تبدیل به سلول‌های NK می‌شود و علاوه بر ترشح سایتوکاین IFNγ، به عنوان افکتورهای سایتوتوکسیک مشابه با لنفوسیت‌های T کشنده $CD8^+$ عمل می‌کنند. زیرگروه‌های ILC تولید کننده سایتوکاین در این بخش و سلول‌های NK در بخش بعدی توصیف خواهند شد.

سه زیرگروه ILCها که ILC1، ILC2 و ILC3 نامیده می‌شوند، مشابه با زیرگروه‌های Th1، Th2 و Th17 سایتوکاین‌های مختلفی را ترشح‌کرده و فاکتورهای رونویسی متفاوتی بیان می‌کنند (شکل ۸-۴). گروه یک ILC مشابه سلول‌های Th1، IFN-γ تولید می‌کنند و فاکتور رونویسی T-BET را بیان می‌کنند. گروه دو ILC شبیه سلول‌های Th2، IL-5 و IL-13 را ترشح کرده و فاکتور نسخه‌برداری GATA3 را بیان می‌کنند. گروه سه ILC، مشابه سلول‌های Th17، IL-22 و یا IL-17 را تولید کرده و فاکتور نسخه‌برداری RoRγt را بیان می‌کنند. به علت آنکه ILCها پذیرنده‌های سلول T را بارز نمی‌کنند بنابراین باید به وسیلهٔ مکانیسم‌های متفاوتی نسبت به سلول‌های T کمکی جهت تولید این سایتوکاین‌ها فعال شوند. بهترین محرک تعریف شده جهت ترشح سایتوکاین از ILC، سایتوکاین‌های دیگری هستند، اغلب تحت عنوان alarminها، که در زمینهٔ پاسخ‌های ذاتی به عفونت‌ها و آسیب بافتی آزاد می‌شوند؛ هر زیرگروه از ILCها توسط سایتوکاین‌های مختلفی فعال می‌شود (شکل ۸-۴ را ببینید).

زیرگروه‌های ILC ممکن است در دفاع میزبان علیه پاتوژن‌های خاص و همچنین در اختلالات التهابی شرکت کنند. به احتمال زیاد، گروه یک ILCها در دفاع علیه میکروب‌های داخل سلولی اهمیت دارند. گروه دو ILCها برای دفاع علیه پارازیت‌های کرمی اهمیت داشته و ممکن است در بیماری‌های آلرژیک نیز مشارکت داشته باشند. گروه سه ILC در مکان‌های مخاطی یافت می‌شوند و در دفاع علیه باکتری‌ها و قارچ‌های خارج سلولی و نیز حفظ انسجام سدهای اپی‌تلیال شرکت می‌کنند. سلول‌های LTi (lymphoid tissue-inducer) زیرگروهی از ILC3 هستند که علاوه بر ترشح IL-17 و IL-22، ملکول غشایی لنفوتوکسین α را بیان کرده و TNF ترشح می‌کنند،



شکل ۸-۴. زیرگروه‌های سلول‌های لنفوئیدی ذاتی تولیدکننده سایتوکاین. سه زیرگروه اصلی از سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILCs) تولیدکننده سایتوکاین از یک پیش‌ساز مشترک لنفوئیدی که به لنفوسیت‌های B و T و سلول‌های NK نیز تبدیل می‌شوند (که در شکل نشان داده نشده است)، تکامل می‌یابد. پیش‌ساز مشترک ILC توسط فاکتور نسخه‌برداری Id2 به سه زیرگروه اصلی ILC تولید کننده سایتوکاین تمایز می‌یابد. هر زیر گروه تمایز یافته با بیان فاکتورهای نسخه‌برداری مجزا و با سایتوکاین‌هایی که زمان فعال شدن تولید می‌کنند افتراق داده می‌شوند، همان طور که نشان داده شده است. سایتوکاین‌هایی که تمایز به زیر گروه‌های 3 یا ILC1,2 را موجب می‌شوند، همچنین سایتوکاین‌هایی که ILCها را جهت تولید سایتوکاین‌های اختصاصی زیر گروه فعال می‌کنند نشان داده شده‌اند. عملکردهای شناخته شده اصلی ILCها نیز نشان داده شده است. سایتوکاین‌هایی که به صورت پررنگ (Bold) نشان داده شده‌اند در فصل ۱۰ در مبحث پاسخ‌های سلول T بحث شده‌اند. عملکردهای سایر سایتوکاین‌های ذکر شده در شکل بعداً در این فصل خلاصه شده‌اند (جدول ۵-۴ را ببینید)، و تمام این سایتوکاین‌ها در ضمیمه I لیست شده‌اند. IFN، اینترفرون؛ IL، اینترلوکین؛ TSLP، لنفوپوئتین استرومایی تیموسی (thymic stramal lymphopoietin).

سایتوکاین‌هایی که برای تکامل طبیعی اندام‌های لنفاوی مورد نیاز می‌باشند (فصل ۲ را ببینید).

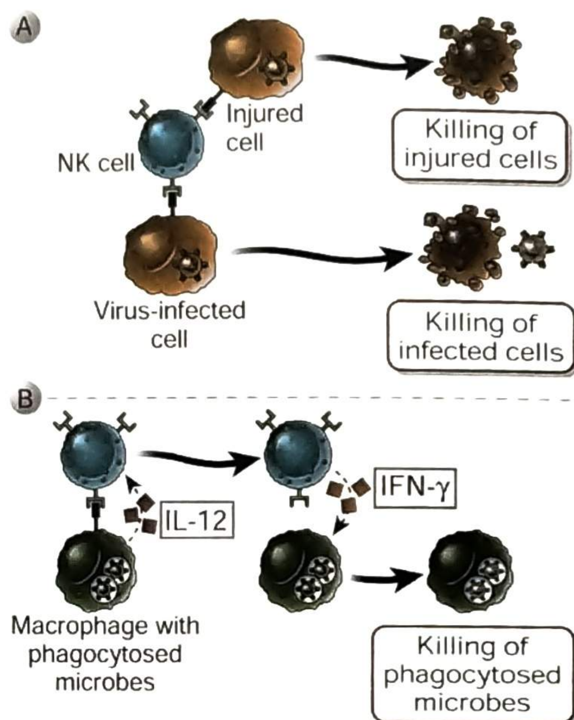
یک ویژگی ILCها که این سلول‌ها را برای دفاع اولیه میزبان به طور بالقوه مهم ساخته این است که آنها اغلب در بافت‌های سد اپی‌تلیال مقیم بوده و آماده واکنش علیه میکروب‌هایی هستند که این سدها را می‌شکنند. در مقابل، سلول‌های T در میان اندام‌های لنفوئیدی ثانویه گردش کرده و فقط پس از اینکه فعال شدند و به سلول‌های اجرایی تمایز یافتند، به بافت‌ها مهاجرت می‌کنند، پروسه‌ای که ممکن است چندین روز پس از مواجهه با میکروب به طول بیانجامد. به علت اینکه زیرگروه‌های مشابه ILCها و سلول‌های T کمکی سایتوکاین‌های مشابهی تولید می‌کنند، بنابراین این سلول‌ها ممکن است به روشی هماهنگ شده از نظر زمانی عمل کنند، به طوری که ILCها از اولین شرکت کننده‌های ایمنی ذاتی بوده و توسط alarminها در بافت‌های عفونی فعال می‌شوند، و بعداً سلول‌های T یاریگر به عنوان بخشی از ایمنی آداپتیو ظاهر می‌شوند. اعمال سلول‌های IL-C1، NK و سلول‌های Th1 اغلب به عنوان ایمنی نوع I گروه‌بندی می‌شود (به همراه سلول‌های $CD8^+$ T فعال که در فصل‌های بعدی شرح داده می‌شود). سلول‌های ILC2 و Th2 به عنوان ایمنی نوع II مطرح هستند، و سلول‌های ILC3 و Th17 ایمنی نوع III را تشکیل می‌دهند. به طور کلی، اگرچه ممکن است ILCها در ابتدا فعال شوند، سلول‌های T اجرایی به سرعت شرکت کننده‌های غالب می‌شوند به دلیل اینکه این سلول‌ها فراوان‌تر بوده و مقادیر خیلی بیشتری سایتوکاین تولید می‌کنند. تعیین سهم ILCها در دفاع میزبان مشکل است چرا که حذف انتخابی این سلول‌ها یا سایتوکاین‌های آنها در حیوانات آزمایشگاهی بدون تأثیر بر لنفوسیت‌های T مشابه آنها امکان‌پذیر نیست. نقش ILCها در دفاع میزبان و بیماری‌های التهابی در انسان‌ها نیز نامشخص است چرا که تعداد این سلول‌ها در خون کم بوده و بنابراین برای مطالعه مشکل می‌باشد.

سلول‌های کشنده طبیعی

سلول‌های NK سلول‌های کشنده‌ای هستند که نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی به ویژه علیه ویروس‌ها و باکتری‌های درون سلولی دارند. واژهٔ کشنده طبیعی *(natural killer)* از این واقعیت منشأ گرفته است که عملکرد اصلی آنها کشتن سلول‌های آلوده مشابه سلول‌های کشنده سیستم ایمنی آداپتیو یعنی CTLها است، اما برخلاف سلول‌های $CD8^+$ T بکر، سلول‌های NK زمانی که در خون یا بافت‌ها بدون تمایز بیشتر حضور دارند (در نتیجه طبیعی نامیده می‌شوند) از نظر عملکردی برای کشتن سلول‌های دیگر صلاحیت دارند. سلول‌های NK، IFNγ نیز ترشح می‌کنند و بنابراین مشابه ILC1ها می‌باشند. این سلول‌ها از نظر تکاملی نز به ILC1ها مرتبط می‌باشند اما مشابه یکدیگر در نظر گرفته نمی‌شوند چرا که سلول‌های NK براساس فعالیت کشندگی تعریف می‌شوند و نه تولید سایتوکاین. برخلاف ILCها که در بافت‌های محیطی یافت می‌شوند اما در خون و اندام‌های لنفوئیدی کمیاب هستند، سلول‌های NK، ۵ تا ۲۰ درصد لنفوسیت‌ها در خون و طحال را تشکیل می‌دهند. آنها در سایر اندام‌های لنفاوی و در اکثر بافت‌های غیرلنفاوی کمیاب هستند اما در کبد و جفت فراوان هستند. سلول‌های NK در خون به صورت لنفوسیت‌های بزرگ با گرانول‌های سیتوپلاسمی متعدد مشخص می‌شوند. سلول‌های NK پذیرنده‌های آنتی‌ژن بسیار متنوع و توزیع شده در میان کلون‌ها را، که سلول‌های تیپیک B و T بارز می‌کنند، ندارند. در عوض آنها از پذیرنده‌های کدشده توسط DNA ژرم‌لاین (بعداً بحث می‌شود) برای افتراق سلول‌های آلوده با پاتوژن از سلول‌های سالم استفاده می‌کنند. آنها را می‌توان در خون توسط بیان CD56 و عدم حضور مارکر سلول T، یعنی CD3 شناسایی نمود. بیشتر سلول‌های NK خون در انسان CD16، یک گیرنده IgG Fc، را نیز بیان می‌کنند که در شناسایی سلول‌های پوشیده شده با آنتی‌بادی نقش دارد.

اعمال سلول‌های NK

اعمال اجرائی سلول‌های NK، کشتن سلول‌های آلوده و تولید IFN-γ است که ماکروفاژها را جهت از بین‌بردن میکروب‌های فاگوسیت شده فعال می‌کند (شکل ۹-۴). مکانیسم سایتوتوکسیسیتی توسط سلول NK اساساً شبیه CTL های $CD8^+$ می‌باشد که با جزئیات بیشتر در فصل ۱۱ شرح داده خواهد شد. سلول‌های NK نظیر CTLها گرانول‌هایی دارند که حاوی پروتئین‌هایی است که سبب کشتن سلول‌های هدف می‌شوند. زمانی که سلول‌های NK



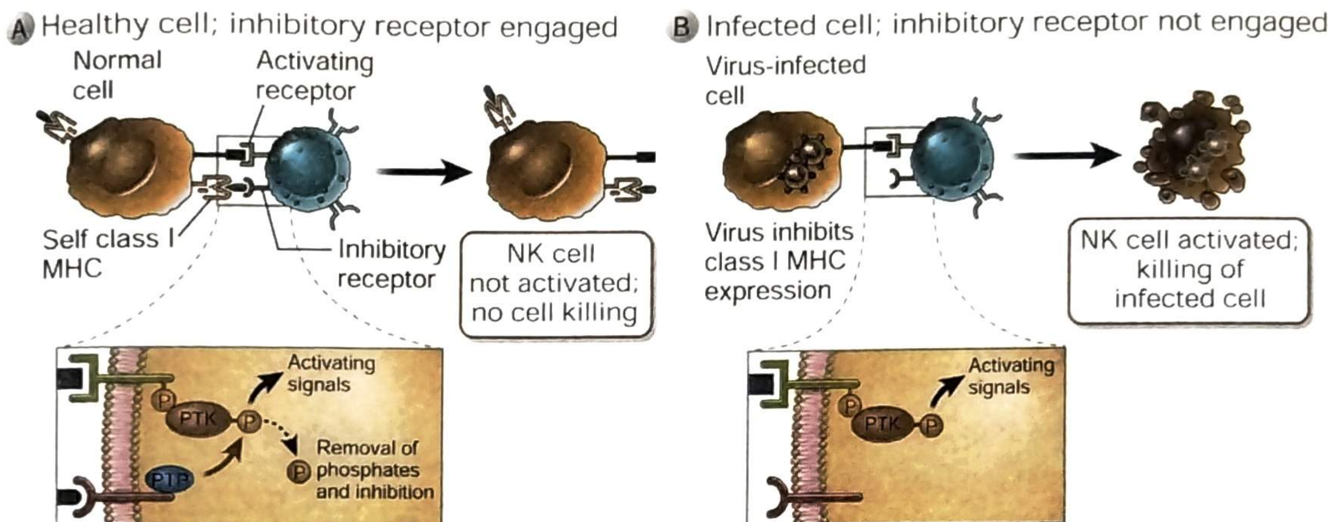
شکل ۹-۴. اعمال سلولهای NK. **A**. سلولهای NK، لیگاندهای موجود بر سطح سلول‌های آلوده یا سلول‌هایی که تحت انواع دیگر استرس‌ها قرار گرفته‌اند را شناسایی کرده و سلول‌های میزبان را از بین می‌برند. بدین ترتیب، سلول‌های NK، مخازن عفونت و نیز سلول‌های فاقد عملکرد را حذف می‌کنند. **B**. سلول‌های NK به IL-12 تولیدشده توسط ماکروفاژها پاسخ می‌دهند و IFN-γ ترشح می‌کنند که ماکروفاژها را فعال می‌نماید تا میکروبهای فاگوسیت‌شده را از بین ببرند.

فعال می‌شوند، اگزوسیتوز گرانول‌ها، این پروتئین‌ها را در مجاورت سلول‌های هدف رها می‌سازد. یکی از پروتئین‌های گرانول سلول NK، **پرفورین** نامیده می‌شود که ورود سایر پروتئین‌های گرانول با نام **گرانزیم‌ها** را به داخل سیتوزول سلول‌های هدف تسهیل می‌کند. گرانزیم‌ها، آنزیم‌هایی پروتئولیتیک هستند که ترتیبی از وقایع سیگنال‌رسان را آغاز می‌نمایند که منجر به مرگ سلول‌های هدف از طریق آپوپتوز می‌شود. سلول‌های NK با کشتن سلول‌های آلوده به ویروس‌ها و باکتریهای درون سلولی، مخازن عفونت را از بین می‌برند. در مراحل اولیهٔ عفونت ویروسی، سلول‌های NK به وسیلهٔ شناسایی لیگاندهای فعال کننده بر روی سلول‌های آلوده و سایتوکاین‌های IL-12 و IL-15 گسترش یافته و فعال می‌شوند و سلول‌های آلوده را قبل از اینکه CTL اختصاصی آنتی‌ژن به طور کامل فعال شود، که معمولاً ۵ تا ۷ روز طول می‌کشد، می‌کشند. سلول‌های NK همچنین ممکن است بعداً در دوره عفونت ویروسی با کشتن سلول‌های آلوده‌ای که با کاهش بروز مولکول‌های MHC کلاس I از گزند ایمنی با واسطه CTL فرار کرده‌اند، با اهمیت باشند. برخی از تومورها به ویژه با منشأ خونساز، اهداف سلول‌های NK می‌باشند زیرا سلول‌های توموری بروز لیگاندهای مربوط به پذیرنده‌های فعال کنندهٔ NK را افزایش می‌دهند و میزان یا انواع طبیعی از مولکول‌های MHC کلاس I که فعالیت NK را مهار می‌کنند بروز نمی‌دهند (این موضوع بعداً شرح داده می‌شود).

IFN-γ ترشح شده توسط سلول NK مشابه IFN-γ تولید شده توسط سلول‌های T، توانایی ماکروفاژها در کشتن باکتری‌های فاگوسیتوز شده را افزایش می‌دهد (فصل ۱۰ را ببینید). این واکنش سلول NK- ماکروفاژ که به صورت وابسته به IFN-γ است، می‌تواند عفونت ایجاد شده با باکتری‌های درون سلولی نظیر **لیستریا مونوسایتوژنز (Listeria monocytogenes)** را برای چندین روز یا هفته کنترل کند و در نتیجه فرصت کافی برای ایجاد ایمنی با واسطه سلول T و ریشه کنی عفونت وجود خواهد داشت. همچنین IFN-γ تولید شده توسط سلول‌های NK در گره‌های لنفی تمایز سلول‌های T بکر را به سلول‌های Th1 هدایت می‌کند (فصل ۱۰ را ببینید). برخی سلول‌های NK انسانی CD16 را بیان نکرده و سایتوتوکسیک نیستند، اما مقادیر زیادی IFN-γ تولید می‌کنند. پیش‌بینی می‌شود نقص سلول‌های NK، که در افراد نادری دیده می‌شود، منجر به افزایش استعداد ابتلا به عفونت با تعدادی از ویروس‌ها و باکتری‌های درون سلولی می‌گردد.

پذیرنده‌های فعال کننده و مهاری سلول‌های NK

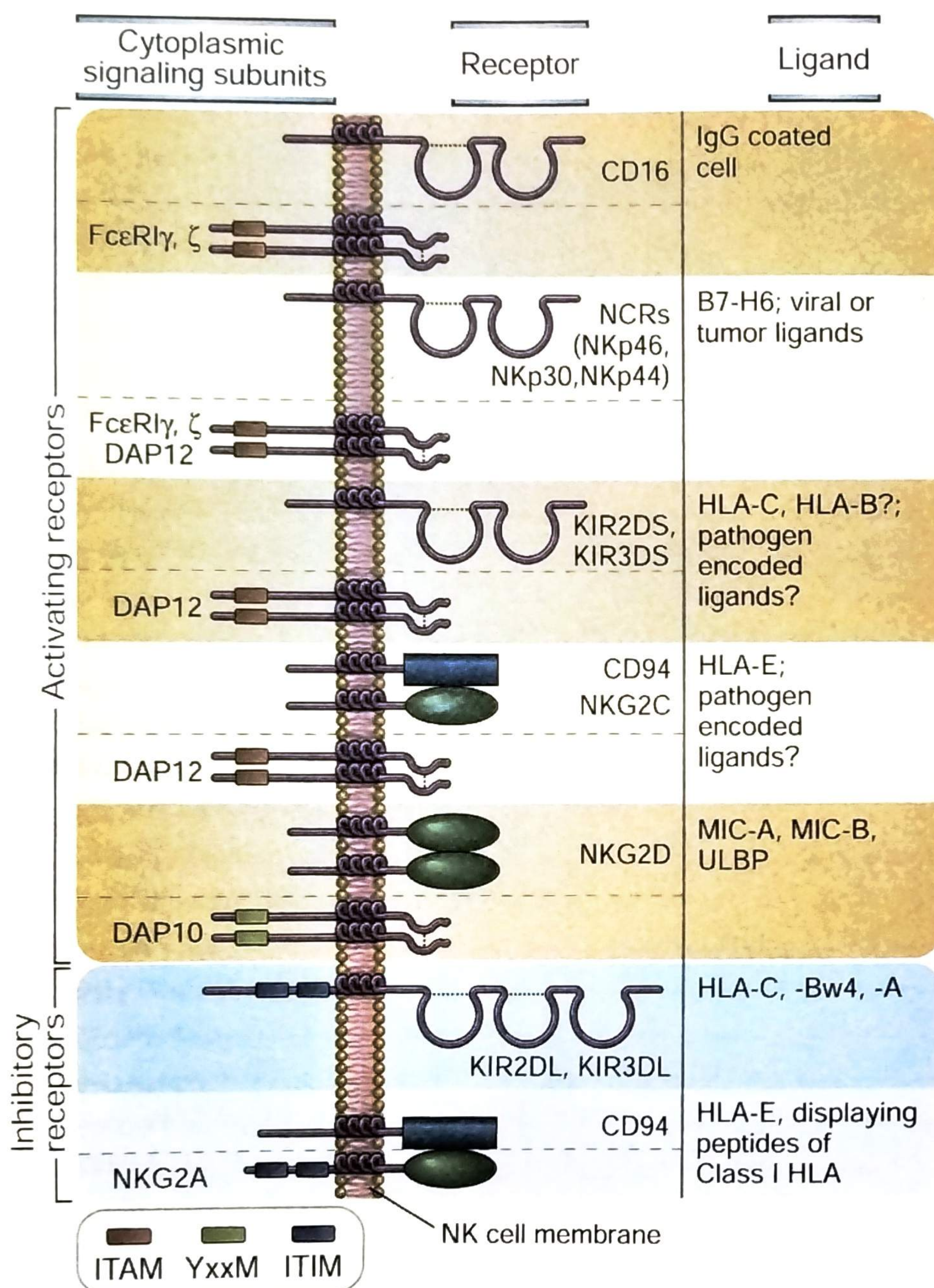
سلول‌های NK سلول‌های آلوده و استرس دیده را از سلول‌های سالم افتراق می‌دهند و عملکرد سلول NK به وسیله تعادل بین سیگنال‌هایی که به وسیلهٔ پذیرنده‌های فعال کننده و مهاری تولید می‌شود، تنظیم می‌گردد. به طور کلی، پذیرنده‌های فعال کننده لیگاندهای روی سلول‌های آلوده و آسیب دیده و پذیرنده‌های مهاری لیگاندهای روی سلول‌های طبیعی سالم را شناسایی می‌کنند (شکل ۱۰-۴). زمانی که یک سلول NK با یک سلول دیگر واکنش می‌دهد، نتیجه به وسیلهٔ ادغام سیگنال‌های تولید



شکل ۱۰-۴. اعمال پذیرنده‌های فعال‌سازی و مهارکننده سلول‌های NK. A. پذیرنده‌های فعال‌سازی سلول‌های NK لیگاندهای روی سلول‌های هدف را شناسایی کرده و پروتئین تیروزین کینازها (PTK) را فعال می‌نمایند. فعالیت‌های PTKها توسط پذیرنده‌های مهاری شناسایی کننده مولکول‌های MHC کلاس I و فعال شدن پروتئین تیروزین فسفاتازها (PTP) مهار می‌گردد. سلول‌های NK به صورت مؤثر سلول‌های سالم بیان‌کننده MHC کلاس I را نمی‌کشند. **B.** اگر یک عفونت ویروسی یا سایر استرس‌ها بیان MHC کلاس I را روی سلول‌های آلوده کاهش دهد و بروز لیگاندهای فعال‌سازی دیگری را افزایش دهد، پذیرنده مهاری سلول NK درگیر نمی‌شود و پذیرندهٔ فعال‌سازی بدون هیچ مانعی باعث شروع پاسخ‌های سلول NK مانند کشتن سلول‌های هدف و ترشح سایتوکاین می‌شود. به علاوه، سلول‌های آلوده یا سرطانی ممکن است مقادیر افزایش یافته‌ای از لیگاندهای فعال‌سازی را بیان نمایند که فسفریلاسیون تیروزین‌های بیشتری را که می‌تواند توسط فسفاتازهای مرتبط با پذیرنده‌های مهاری برداشته شود، القاء می‌نماید و نهایتاً باعث کشته‌شدن سلول‌های استرس دیده می‌شود (نشان داده نشده است). جزئیات ساختاری و لیگاندهای پذیرنده‌های مهاری و فعال‌سازی سلول NK در شکل ۱۱-۴ نشان داده شده است.

شده از آرایش پذیرنده‌های مهاری و فعال کننده که روی سلول‌های NK بارز می‌شوند و با لیگاندهای روی سایر سلول‌ها واکنش می‌دهند، تعیین می‌شود. بکارگیری پذیرنده‌های فعال کننده، فعالیت کشندگی سلول‌های NK را تحریک کرده و منجر به تخریب سلول‌های آلوده یا استرس دیده می‌شود. در مقابل، بکار گرفتن پذیرنده‌های مهاری فعالیت NK را متوقف کرده و مانع تخریب سلول‌های سالم می‌شود. به دلیل ماهیت اتفاقی بیان آنها، تنوع زیادی در آرایش پذیرنده‌های مهاری و فعال کننده که سلول‌های NK مختلف در یک فرد بیان می‌کنند، وجود دارد. نتیجه این خواهد بود که سلول‌های NK یک فرد می‌توانند به سلول‌های آلوده با انواع مختلف میکروب‌ها پاسخ دهند.

پذیرنده‌های فعال کننده روی سلول‌های NK یک گروه هتروژن از لیگاندها را شناسایی می‌کنند، برخی از این لیگاندها ممکن است روی سلول‌های طبیعی و سایرین عمدتاً روی سلول‌های استرس دیده، عفونی شده با میکروب‌ها یا نئوپلاستیک بارز شوند (شکل ۱۱-۴). بسیاری از پذیرنده‌های فعال کننده سلول NK، Killer cell immunoglobulin (Ig)- like receptors (KIRs) نامیده می‌شوند، چون این پذیرنده‌ها دارای یک دومین ساختاری به نام تاخوردگی Ig (Ig fold) هستند که ابتدا در مولکول‌های آنتی‌بادی (همچنین شناخته شده به عنوان Ig) شناسایی شد و در فصل ۵ شرح داده می‌شود. همه پروتئین‌های با تاخوردگی‌های Ig، اعضایی از ابرخانواده ایمونوگلبولین‌ها هستند. گروه مهم دوم پذیرنده‌های فعال کننده NK مشابه خانواده لکتین‌های نوع ـ C هستند که پروتئین‌هایی با ویژگی اتصال به کربوهیدرات مشابه با CLRها هستند، که پیش‌تر در این فصل شرح داده شد، اگرچه این پذیرنده‌های NK به کربوهیدرات‌ها متصل نمی‌شوند. یکی از پذیرنده‌های شبه‌لکتین فعال‌سازی سلول



شکل ۱۱-۴. ساختار و لیگاندهای پذیرنده‌های فعال‌سازی و مهارکنندهٔ سلول‌های NK. پذیرنده‌های فعال‌سازی و مهاری مختلف سلول‌های NK از اجزاء انتقال پیام مختلفی استفاده کرده و لیگاندهای متفاوتی را شناسایی می‌کنند. B7-H6 عضوی از خانواده B7 است که عمدتاً بر روی سلول‌های توموری بارز می‌شود.

BAT3, HLA-B-associated transcript 3; HLA, human leukocyte antigen; ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif; HSPG, heparan sulfate proteoglycan; ITIM, immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif; KIR, killer cell immunoglobulin (Ig)-like receptors; MHC, major histocompatibility complex; MIC, MHC class I polypeptide-related sequence; NCR, natural cytotoxicity receptor; ULBP, UL-16 binding protein.

NK که به خوبی مطالعه شده NKG2D می‌باشد که به پروتئین‌های شبه MHC کلاس I از جمله MIC-A (MHC class 1-related gene A) و MIC-B و پروتئین‌های خانواده ULBP متصل می‌شود. بروز تمام این لیگاندهای NKG2D با استرس سلولی افزایش می‌یابد، بنابراین آنها روی سلول‌های آلوده ویروسی و سلول‌های توموری و نه سلول‌های نرمال یافت می‌شوند. پذیرنده NKG2D با یک زیرواحد انتقال دهنده سیگنال به نام DAP10، که عملکردهای مربوط به سیگنالینگ دارد و فعالیت سیتوتوکسیک NK علیه سلول‌های هدف را افزایش می‌دهد، همراه می‌شود.

پذیرندهٔ فعال‌سازی مهم دیگر روی سلول‌های NK، CD16 (FcγRIIIA) می‌باشد که یک پذیرنده با میل پیوندی پایین برای آنتی‌بادی‌های IgG می‌باشد. مولکول‌های آنتی‌بادی دارای انتهاهای بسیار متغیر متصل شونده به آنتی‌ژن و در انتهای مقابل دارای ساختار غیرمتغیر به نام ناحیه Fc می‌باشند که با سایر مولکول‌های متنوع در سیستم ایمنی واکنش می‌دهد. ما ساختار آنتی‌بادی‌ها را با جزئیات در فصل ۵ شرح خواهیم داد اما در اینجا همین اندازه کافی است که بدانیم CD16 به نواحی Fc انواع خاصی از آنتی‌بادی‌ها با نام IgG1 و IgG3 متصل می‌شود. CD16 با یکی از دو پروتئین سیگنال‌رسان متفاوت (FcεRIγ یا ζ) همراه می‌شود. در یک عفونت، سیستم ایمنی آداپتیو آنتی‌بادی‌های IgG1 و IgG3 تولید می‌نماید که به طور اختصاصی به آنتی‌ژن‌های میکروبی بارز شده بر سطح سلول‌های آلوده متصل می‌شود و CD16 روی سلول‌های NK می‌تواند به قسمت‌های Fc این آنتی‌بادی‌ها متصل شود. در نتیجه، CD16 سیگنال‌های فعال کننده از طریق شرکای سیگنال‌رسان همراه تولید می‌نماید و سلول‌های NK سلول‌های آلوده را که با مولکول‌های آنتی‌بادی پوشیده شده‌اند از بین می‌برد. این روند، **سایتوتوکسیسیتی با واسطه سلول وابسته به آنتی‌بادی (ADCC)** نامیده می‌شود که یک عملکرد اجرایی ایمنی آداپتیو می‌باشد و در فصل ۱۳ در زمان اشاره به ایمنی هومورال مورد بحث قرار خواهد گرفت.

پذیرنده‌های مهاری سلول‌های NK مولکول‌های MHC کلاس I را شناسایی می‌کنند که پروتئین‌های سطح سلولی هستند و به صورت طبیعی روی تمام سلول‌های سالم بدن بیان می‌شوند (شکل ۱۱-۴). نقش اصلی مولکول‌های MHC کلاس I جدا از نقش آنها در تنظیم فعال شدن سلول‌های NK، عرضهٔ پپتیدهای مشتق شده از پروتئین‌های سیتوزولی مانند پروتئین‌های میکروبی روی سطح سلول جهت شناسایی توسط لنفوسیت‌های $CD8^+$ T است. ما ساختار و عملکرد مولکول‌های MHC را در ارتباط با شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول T در فصل ۶ توضیح خواهیم داد. اکنون مهم است بدانیم که سلول‌های NK از انواع اساساً متفاوت پذیرنده‌ها در مقایسه با سلول‌های T برای شناسایی مولکول‌های MHC کلاس I استفاده می‌کنند. این پذیرنده‌های NK برای ملکول‌های MHCI، فعال‌شدن سلول NK را مهار می‌کنند. این روند مفید است چرا که سلول‌های نرمال ملکول‌های MHCI را بارز می‌کنند و بسیاری از ویروس‌ها و عوامل دیگر استرس سلولی منجر به کاهش بیان سطحی MHCI می‌گردند. بنابراین، سلول‌های NK حضور مولکول‌های MHC کلاس I را به عنوان نشانهٔ نرمال بودن و سلامت خودی تفسیر می‌کنند و عدم وجود آنها نشان‌دهندهٔ عفونت یا آسیب است. در نتیجه، سلول‌های NK توسط سلول‌های سالم مهار خواهند شد اما سیگنال‌های مهاری را از سلول‌های آلوده یا استرس دیده دریافت نخواهند کرد. به صورت همزمان احتمال دارد سلول‌های NK سیگنال‌های فعال کننده را از همان سلول آلوده یا آسیب دیده از طریق پذیرنده‌های فعال‌سازی دریافت نمایند. نتیجه نهایی، فعال‌شدن سلول‌های NK جهت ترشح سایتوکاین‌ها و کشتن سلول آلوده یا استرس دیده است. این توانایی سلول‌های NK برای فعال شدن توسط سلول‌های میزبان فاقد MHC کلاس I، شناسایی missing self نامیده می‌شود.

بزرگترین گروه پذیرنده‌های مهاری NK، به همان خانواده KIR تعلق دارند که شامل پذیرنده‌های فعال کننده بوده و پیش از این توضیح داده شد. این KIRهای مهاری به انواع مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند. سایر پذیرنده‌های مهاری شبه‌لکتین هستند از جمله هترودایمر CD94/KNG2A که یک مولکول MHC کلاس I به نام HLA-E را شناسایی می‌کند. موضوع جالب این است که HLA-E پپتیدهای مشتق شده از سایر مولکول‌های MHC کلاس I را عرضه می‌نماید. در واقع CD94/NKG2A یک پذیرنده نظارتی برای چندین نوع مختلف از مولکول‌های MHC کلاس I است.

پـــذیرنده‌های فـعال‌سازی و مـهاری NK دارای مـوتیف‌های سـاختاری در دم‌هـای سیتوپلاسمی‌شان هستند که در وقایع سیگنال‌دهی که به ترتیب کشتن سلول هـدف و تـرشح سـایتوکاین را افـزایش داده یـا مـهار می‌کنند، دخالت دارند (شکـل ۱۰-۴ و ۱۱-۴ را ببینید). پذیرنده‌های فعال‌سازی، موتیف‌های فعال‌سازی با سـاختار تـیروزین در پـذیرنده‌های ایـمنی [immunoreceptor tyrosine-based activation motifs (ITAMs)] دارند که دارای بنیان‌های تیروزین هستند و پس از اتصال لیگاند به پذیرنده‌ها توسط کینازهای سیتوپلاسمی فسفریله می‌شوند. سایر پروتئین کینازها به سمت ITAM تغییر یافته جمع شده و فعال می‌شوند، و این کینازها با فسفریله کردن پروتئین‌های دیگر سیگنالینگ را پیش می‌برند کـه سـرانـجام مـنجر بـه فـعالیت سـیتوتوکسیک و تـرشح سـایتوکاین مـی‌شوند. ITAMهـــا هـمچنین در دم‌هـای سـیتوپلاسمی سـایر پـذیرنده‌های سـیگنال‌دهی در سـیستم ایـمنی مـانند کمپلکس‌های پذیرنده آنتی‌ژنی روی سلول‌های B و T وجود دارند و ما ساختار و عـملکردهای سیگنال‌دهی آنـها را بـا جزئیات بیشتر در فصل ۷ بحث خواهیم کرد. در برخی از این پذیرنده‌های فـعال‌سازی، یک زنـجیره پـلی‌پپتیدی مـنفرد دارای ITAM سیتوپلاسمی و بخش خـارج سـلولی اتـصال یابنده به لیگـاند است. در سایر پـذیرنده‌ها ITAMهـا در زنجیره‌های پلی‌پپتیدی جداگانه مانند $Fc\varepsilon RI\gamma$ (بدین نـام نامگذاری شده زیرا اولین بار به عـنوان زنـجیره پـیام‌رسان پذیرندهٔ $Fc\varepsilon$ شناخته شد؛ فصل ۲۰ را بـبینید)، ζ (جـزئی از کمپلکس TCR) و DAP12 قرار دارند. ایـن پـروتئین‌های انتقال پـیام بـه لیگـاند مـتصل نـمی‌شوند امـا بـه صـورت غیرکووالانت با زنجیره اتـصال یـابنده بـه لیگـاند در ارتـباط هستند (شکل ۱۱-۴ را ببینید).

پذیرنده‌های مهاری سلول‌های NK دارای موتیف‌های مـهاری بـا سـاختار تـیروزین در پـذیرنده‌های ایـمنی **[immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs (ITIMs)]** هسـتند کـه مـولکول‌هایی را بـه کـار مـی‌گیرند کـه مسـیرهای انـتقال سیگنال پـذیرنده‌های فعال‌سازی را مسدود می‌کنند (شکـل‌های ۱۰-۴ و ۱۱-۴ را ببینید). ITIMها دارای واحدهای تیروزین هستند که هنگام اتصال لیگاند به پذیرنده‌های مهاری فسـفریله مـی‌شود، و سپس بـه عـنوان جـایگاه‌های اتـصال بـرای فـراخـوانـی و فعال‌شدن تیروزین فسفاتازها عمل می‌کند که فسفات‌ها را از چندین پروتئین سیگنال‌رسان تولید شده توسط مسیرهای سیگنال‌دهی پـایین دست پـذیرنده‌های فـعال کـننده NK بـرمی‌دارد. نـتیجه نـهایی تـوقف اعـمال سـیگنال‌دهی پـذیرنده‌های فـعال کـننده است. ITIMهـا بـه جـز در پذیرنده‌های مـهاری NK در دم‌هـای سـیتوپلاسمی سـایر پذیرنده‌ها نیز یافت می‌شوند و ساختار و اعمال سیگنال‌دهی آنها با جزئیات بیشتر در فصل ۷ بحث خواهد شد.

ژن‌های KIR چند شکلی (polymorphic) می‌باشند، به این معنی که چندین واریانت اللی از آنها در جمعیت انسانی وجود دارد. در نتیجه، یک شخص ممکن است پذیرنده‌های متفاوتی را نسبت به فرد دیگر بارز کند. غـالباً گـروه‌هایی از الل‌های KIR با همدیگر از یکی از والدین به ارث می‌رسد. این گروه‌های ژن همراه با هم، هاپلوتیپ‌های KIR نـامیده می‌شوند. دو هاپلوتیپ اصلی KIR و برخی انواع نادرتر وجود دارد. هاپلوتیپ‌ها در تعداد پـذیرنده‌هایی کـه کـد مـی‌کنند، متفاوت می‌باشند و برخـی دارای پـذیرنده‌های فـعال‌سازی بیشتر یا کمتر در مقایسه با بقیه هستند. برخی هاپلوتیپ‌ها با افـزایش اسـتعداد بـه بـرخـی اختلالات از جـمله سـقط خودبه‌خودی و یک نوع التهاب چشم به نام uveitis هـمراه می‌باشند.

سـایتوکاین‌ها مـی‌تـوانـند پـاسخ‌های عـملکردی سلول‌های NK را افـزایش دهـند. سایتوکاین‌های اصلی سیستم ایمنی ذاتی که عملکرد NK را تحریک مـی‌نمایند IL-12، IL-15، IL-18 و اینترفرون‌های نوع I می‌باشند (که بعداً شرح داده خواهند شد). هر کـدام از ایـن سـایتوکاین‌ها فعالیت سیتوتوکسیک سلول‌های NK را افزایش می‌دهند و تـــرشح $IFN\text{-}\gamma$ تـــوسط سـلول‌های NK را مســتقل از پذیرنده‌های فعال‌سازی تحریک می‌کنند. عـلاوه بـر ایـن، IL-15 فاکتور رشد مهم برای سلول‌های NK می‌باشد.

لنفوسیت‌های B و T با پذیرندهٔ آنتی‌ژنی دارای تنوع محدود

برخلاف سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی که تاکنون در مورد آنها بحث کردیم، اغلب لنفوسیت‌های B و T از سیستم ایمنی آداپتیو از پذیرنده‌های بسیار متنوع جهت شناسایی تـنوع

بسیار زیادی از آنتی‌ژن‌های مختلف استفاده می‌کنند. به هر حال، جمعیت‌های کوچک خاصی از لنفوسیت‌ها پذیرنده‌های آنتی‌ژنی بارز می‌کنند که از لحاظ ساختاری مشابه پذیرنده‌های سلول‌های T و B می‌باشند اما این پذیرنده‌ها تنوع بسیار کمی دارند. این زیرردههای سلول T و B ساختارهای بارز شده توسط تعداد زیادی گونه‌های میکروبی متفاوت یا رایج که بدن با آن برخورد دارد را شناسایی می‌نمایند. زیررده‌های سلول T با تنوع محدود پذیرندهٔ آنتی‌ژنی شامل سلول‌های T کشندهٔ طبیعی نامتغیر (iNKT)، سلول‌های $T\gamma\delta$، سلول‌های T نامتغیر مرتبط به مخاط (MAIT) و سلول‌های T داخل اپی‌تلیال دارای TCR های $\alpha\beta$ (که پیشتر اشاره شد) می‌باشند. زیررده‌های سلول B که آنتی‌بادی‌هایی با مجموعه محدودی از ویژگی‌ها را تولید می‌نمایند شامل سلول‌های B-1 و سلول‌های B ناحیهٔ حاشیه‌ای می‌باشند. اگرچه این سلول‌های T و B اعمال مشابهی با سلول‌های متناظرشان که دارای تنوع کلونال بیشتری هستند، انجام می‌دهند، اما به علت ماهیت ویژگی‌های آنها، در دستهٔ خاصی از لنفوسیت‌ها قرار می‌گیرند که بسیار شبیه سلول‌های ایمنی ذاتی در مقایسه با سلول‌های ایمنی آداپتیو می‌باشند. این زیررده‌های خاص سلول T و B به ترتیب در فصول ۱۰ و ۱۲ شرح داده خواهند شد.

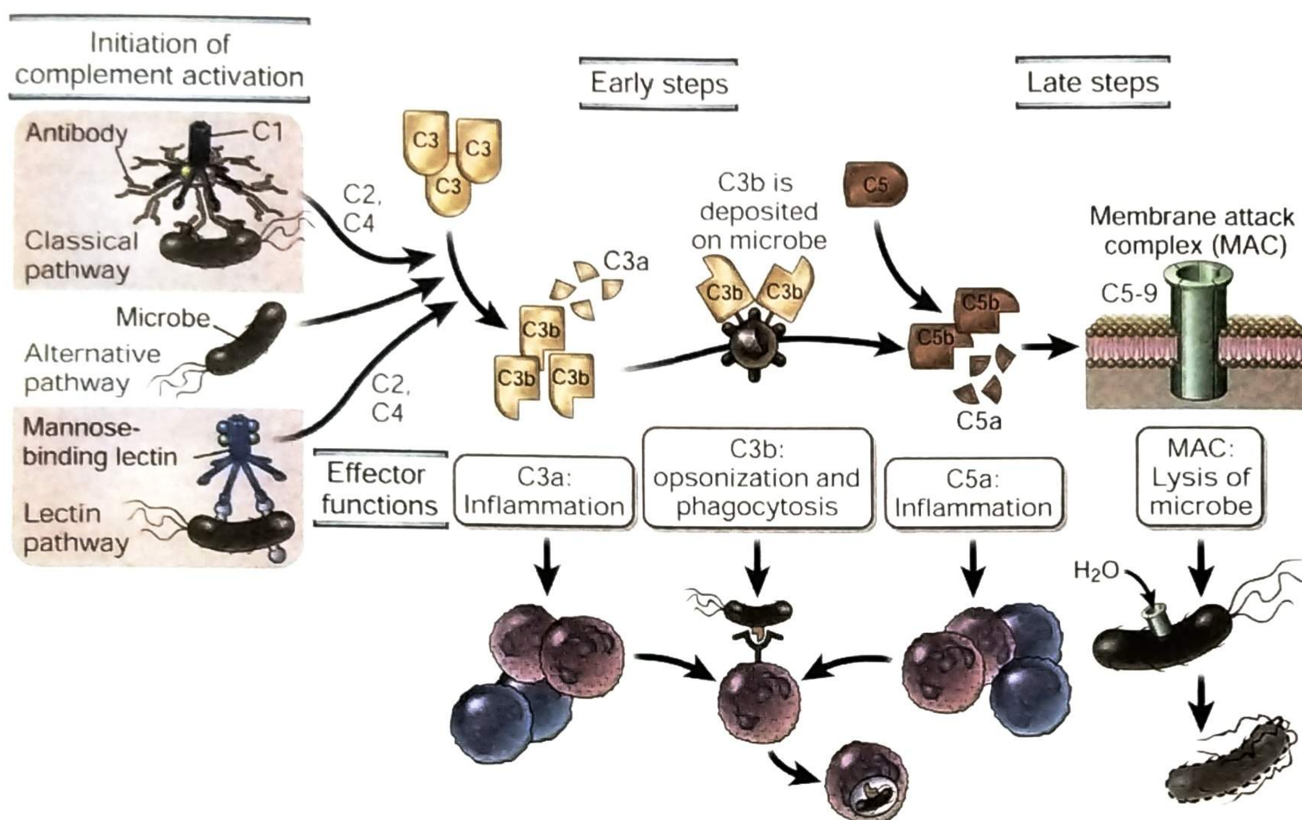
ماست‌سل‌ها

ماست‌سل‌ها سلول‌های نگهبانی هستند که در پوست و اپی‌تلیوم مخاطی و بافت‌های همبندی حضور دارند و به سرعت سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و واسطه‌های لیپیدی در پاسخ به عفونت‌ها یا سایر محرک‌ها ترشح می‌نمایند. ماست‌سل‌ها را در فصل ۲ معرفی کردیم. این مطلب را یادآوری می‌کنیم که این سلول‌ها دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی فراوانی حاوی واسطه‌های التهابی متنوع می‌باشند که در زمان فعال‌شدن این سلول‌ها توسط فرآورده‌های میکروبی یا مکانیسم وابسته به آنتی‌بادی خاصی، آزاد می‌شوند. محتویات گرانولی شامل آمین‌های وازواکتیو (مانند هیستامین) می‌باشد که باعث گشادی عروق و افزایش نفوذپذیری آن می‌شود؛ همچنین این گرانول‌ها دارای آنزیم‌های پروتئولیتیک هستند که می‌توانند باکتری‌ها را از بین ببرند یا سموم میکروبی را غیرفعال نمایند. ماست‌سل‌ها همچنین واسطه‌های لیپیدی (مانند لکوترین‌ها، پروستاگلاندین‌ها) و سایتوکاین‌ها (مانند TNF) را سنتز و ترشح می‌نمایند. به دلیل اینکه ماست‌سل‌ها معمولاً مجاور عروق خونی قرار دارند (شکل ۱-۲، B را مشاهده نمائید)، محتویات گرانولی آزاد شده آنها به سرعت تغییراتی را در عروق خونی القاء می‌نمایند که سبب ایجاد التهاب حاد می‌شوند. ماست‌سل‌ها TLR ها را بارز می‌کنند و لیگاندهای TLR می‌توانند دگرانوله‌شدن ماست‌سل را القاء نمایند. موش‌های فاقد ماست‌سل در کنترل عفونت‌های باکتریایی، احتمالاً به دلیل نقص در پاسخ‌های ایمنی ذاتی، دچار اشکال می‌باشند. فرآورده‌های ماست‌سل همچنین دفاع علیه کرم‌ها را ایجاد می‌کنند و مسئول علائم بیماری‌های آلرژیک هستند. نقش ماست‌سل‌ها را در رابطه با بیماری‌های آلرژیک با جزئیات بیشتر در فصل ۲۰ شرح خواهیم داد.

مولکول‌های اجرایی محلول ایمنی ذاتی

چندین نوع مولکول مختلف که میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند و پاسخ‌های ذاتی را ایجاد می‌نمایند، در شکل محلول در خون و مایعات خارج سلولی حضور دارند. این مولکول‌ها دفاع اولیه علیه پاتوژن‌هایی را که در برخی قسمت‌های چرخهٔ سلولی خود، خارج سلول‌های میزبان هستند، فراهم می‌کنند. مولکول‌های اجرائی محلول در دو مسیر اصلی فعالیت می‌کنند:

- از طریق اتصال به میکروب‌ها، به عنوان **اپسونین‌ها** عمل می‌نمایند و توانایی ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها را جهت فاگوسیتوز میکروب‌ها افزایش می‌دهند. افزایش فاگوسیتوز به این دلیل است که سلول‌های فاگوسیتیک پذیرنده‌های غشائی ویژه‌ای برای اپسونین‌ها بارز می‌نمایند و این پذیرنده‌ها می‌توانند به طور مؤثری به درون بردن کمپلکس اپسونین و میکروب‌های متصل شده و تخریب بعدی میکروب‌های بلعیده شده را میانجی‌گری کنند.
- واسطه‌های محلول ایمنی ذاتی پس از اتصال به میکروب‌ها پاسخ‌های التهابی را افزایش می‌دهند که باعث آوردن فاگوسیت‌های بیشتری به جایگاه‌های عفونت می‌شوند. آنها ممکن است به طور مستقیم نیز باعث کشتن میکروب‌ها شوند.



شکل ۱۲-۴. مسیرهای فعال‌شدن کمپلمان. سیستم کمپلمان از سه مسیر مختلف فعال می‌شود که همهٔ آنها منجر به تولید C3a می‌شوند که التهاب، و C3b را تحریک می‌کند (مراحل اولیه). C3b مراحل انتهایی فعال‌شدن کمپلمان را آغاز می‌کند و باعث تولید پپتیدهایی می‌شود که التهاب را تحریک می‌کنند (C5a) و نیز سبب پلی‌مریزه‌شدن C9 می‌شود که کمپلکس حمله به غشاء را به‌وجود می‌آورد (مراحل نهایی [Late]). فعال‌شدن، اعمال و تنظیم سیستم کمپلمان با جزئیات بیشتر در فصل ۱۳ شرح داده می‌شوند.

مولکول‌های اجرائی محلول گاهی اوقات شاخه هومورال ایمنی ذاتی نامیده می‌شوند، که مشابه شاخه هومورال ایمنی آداپتیو با واسطه آنتی‌بادی‌ها می‌باشد. اجزای اصلی سیستم ایمنی ذاتی هومورال، سیستم کمپلمان، کلکتین‌ها، پنتراکسین‌ها و فیکولین‌ها هستند که بعداً شرح داده خواهند شد.

سیستم کمپلمان

سیستم کمپلمان متشکل از چندین پروتئین پلاسمایی است که با یکدیگر همکاری می‌نمایند تا باعث اپسونیزه‌شدن میکروب‌ها، القای فراخوانی فاگوسیت‌ها به جایگاه عفونت و در برخی موارد کشتن مستقیم میکروب‌ها شوند (شکل ۱۲-۴). فعال‌شدن کمپلمان شامل آبشارهای پروتئولیتیک می‌باشد که در آنها یک پروتئین غیرفعال به نام زیموژن دچار تغییر می‌شود تا به یک پروتئاز فعال تبدیل شود که این پروتئاز، پروتئین بعدی کمپلمان در آبشار را می‌شکند و در نتیجه فعالیت پروتئولیتیک آن را القاء می‌نماید. آبشارهای آنزیماتیک باعث افزایش وسیع مقدار فرآورده‌های پروتئولیتیک تولید شده در هر مرحله می‌شود. این فرآورده‌ها اعمال اجرایی سیستم کمپلمان را انجام می‌دهند.

اولین مرحله در فعال‌شدن سیستم کمپلمان شناسایی مولکول‌های موجود روی سطوح میکروبی و نه سلول‌های میزبان است، که به سه روش رخ می‌دهد و هر کدام یک مسیر مجزا از فعال‌شدن کمپلمان می‌باشد.

- مسیری که ابتدا کشف شده است و به همین دلیل **مسیر کلاسیک** نامیده می‌شود، از یک پروتئین پلاسمایی به

نام C1q جهت شناسایی آنتی‌بادی‌های متصل به سطح میکروب یا سایر ساختارها استفاده می‌نماید. زمانی که C1q به قسمت Fc آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شود، دو سرین پروتئاز همراه به نام‌های C1r و C1s فعال می‌شوند و یک آبشار پروتئولیتیک با دخالت سایر پروتئین‌های کمپلمان را آغاز می‌نمایند. مسیر کلاسیک یکی از مکانیسم‌های اجرایی اصلی بازوی هومورال پاسخ‌های ایمنی آداپتیو می‌باشد (فصل ۱۳ را مشاهده نمایید). پروتئین‌های محلول سیستم ایمنی ذاتی به نام پنتراکسین‌ها که بعداً شرح داده می‌شوند، می‌توانند به C1q متصل شوند و مسیر کلاسیک را آغاز نمایند.

- **مسیر آلترناتیو** بعداً کشف شد ولی از نظر فیلوژنی قدیمی‌تر از مسیر کلاسیک می‌باشد؛ این مسیر زمانی که یک پروتئین کمپلمان به نام C3 به طور مستقیم ساختارهای سطحی میکروبی خاصی همچون LPS باکتریایی را شناسایی می‌کنند، فعال می‌شود. C3 همچنین به صورت ذاتی در خون و مایعات خارج عروقی به مقدار اندک فعال می‌شود و به سطوح سلولی متصل می‌گردد، اما سپس توسط مولکول‌های تنظیمی حاضر بر روی سلول‌های پستانداران مهار می‌شود. به دلیل این که میکروب‌ها فاقد این پروتئین‌های تنظیمی می‌باشند، فعال‌شدن خودبه‌خودی می‌تواند بر روی سطوح میکروبی تقویت شود. بنابراین این مسیر می‌تواند سلول خودی طبیعی را از میکروب‌های بیگانه براساس حضور یا غیاب پروتئین‌های تنظیمی افتراق دهد.
- **مسیر لکتین** توسط یک پروتئین پلاسمایی به نام لکتین متصل شونده به مانوز (MBL، mannose-binding lectin) آغاز می‌شود؛ MBL واحدهای مانوز انتهایی بر روی گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدهای میکروبی را مشابه پذیرندهٔ مانوز روی غشاءهای فاگوسیتی که پیشتر شرح داده شد، شناسایی می‌نمایند. MBL عضوی از خانواده کلکتین (بعداً شرح داده می‌شود) است که دارای یک ساختار هگزامری مشابه جزء C1q سیستم کمپلمان می‌باشد. پس از اتصال MBL به میکروب‌ها، دو زیموژن به نام‌های MASP1 (mannan-binding lectin- associated serine protease یا mannose- associatd serine protease 1) و MASP2 با اعمال مشابه C1r و C1s، با MBL همراه می‌شوند و مراحل پروتئولیتیک پائین دست مشابه با مسیر کلاسیک را فعال می‌نمایند.

شناسایی میکروب‌ها توسط هر یک از سه مسیر کمپلمان باعث فراخوانی و تجمع پی در پی پروتئین‌های کمپلمان به کمپلکس‌های پروتئاز می‌شود (شکل ۱۲-۴ را نگاه کنید). یکی از این کمپلکس‌ها مبدل C3 (C3 convertase) نامیده می‌شود که پروتئین مرکزی سیستم کمپلمان، **C3**، را می‌شکند و C3a و C3b تولید می‌کند. قطعهٔ بزرگتر، C3b، به طور کووالان به سطح میکروبی، مکانی که مسیر کمپلمان فعال شده است، متصل می‌شود، فعالیت آنزیماتیک پی در پی پروتئین‌های کمپلمان یک عملکرد تقویتی شگرف را فراهم می‌کند که میلیون‌ها ملکول C3b می‌توانند در عرض ۲ تا ۳ دقیقه بر روی سطح یک میکروب قرار بگیرند! C3b به عنوان یک اپسونین عمل می‌کند تا فاگوسیتوز میکروب‌ها را تحریک نماید. قطعه کوچکتر، C3a، آزاد می‌شود و التهاب را از طریق عمل‌کردن به عنوان یک مادهٔ جاذب برای نوتروفیل‌ها، القای دگرانوله‌شدن ماست‌سل، و افزایش مستقیم نفوذپذیری عروقی را تحریک می‌کند به طوری که پروتئین‌های پلاسمایی و مایعات به سمت جایگاه‌های عفونت نشت پیدا می‌کنند. C3b به سایر پروتئین‌های کمپلمان متصل می‌شود تا یک پروتئاز به نام **مبدل C5** (C5 convertase) را تشکیل دهد که C5 را می‌شکنند و یک پپتید ترشحی (C5a) و یک قطعه بزرگتر (C5b) را که متصل به غشاءهای سلولی میکروبی باقی می‌ماند، تولید کند. C5a اثرات پیش‌التهابی مشابه با C3a اعمال می‌کند و قدرتمندتر است. C5b تشکیل یک کمپلکس متشکل از پروتئین‌های کمپلمان C6، C7، C8 و C9 را آغاز می‌کند که درون یک سوراخ غشایی تجمع می‌یابند که **کمپلکس حمله به غشاء** (MAC; membrane attack complex) نامیده می‌شود و باعث لیز سلول‌ها در محلی می‌شوند که کمپلمان فعال شده است.

سیستم کمپلمان، فعال شده از طریق مسیرهای آلترناتیو و لکتین، یک جزء ضروری از ایمنی ذاتی است و بیمارانی با نقایصی در C3 به شدت نسبت به عفونت‌های باکتریایی عود کننده و اغلب کشنده حساس می‌شوند. نقایص ژنتیکی در

تشکیل MAC (فرآورده نهایی مسیر کلاسیک) باعث افزایش حساسیت به تنها تعداد محدودی از میکروب‌ها به خصوص باکتری *نیسریا* می‌گردد، این باکتری به علت دارا بودن دیوارهٔ سلولی نازک به عمل لیز MAC حساس می‌باشد. سیستم کمپلمان در آسیب سلولی و بافتی در بسیاری از بیماری‌های التهابی و خودایمن نیز شرکت دارد. سیستم کمپلمان با جزئیات بیشتر در فصل ۱۳ شرح داده خواهد شد.

پنتراکسین‌ها

پروتئین‌های پلاسمایی مختلفی که ساختارهای میکروبی را شناسایی کرده و در ایمنی ذاتی شرکت می‌کنند، متعلق به خانواده پنتراکسین (pentraxin) هستند که از نظر فیلوژنی، یک گروه قدیمی از پروتئین‌های پنتامریک مشابه از نظر ساختاری می‌باشند. اعضاء بارز این خانواده شامل پنتراکسین‌های کوتاه، پروتئین واکنشگر ـ C [C-reactive protein (CRP)] و سرم آمیلوئید P [serum amyloid P (SAP)] و پنتراکسین طویل PTX3 می‌باشند. هر دو پروتئین CRP و SAP به چندین گونه مختلف باکتری‌ها و قارچ‌ها متصل می‌شوند. لیگاندهای مولکولی شناسایی شونده توسط CRP و SAP به ترتیب شامل فسفوریل کولین و فسفاتیدیل اتانول آمین می‌باشند که روی غشاءهای باکتریایی حضور دارند و در سلول‌های آپوپتوتیک، در معرض قرار می‌گیرند. CRP، SAP و PTX3 همگی کمپلمان را از طریق اتصال به C1q و آغاز مسیر کلاسیک فعال می‌نمایند.

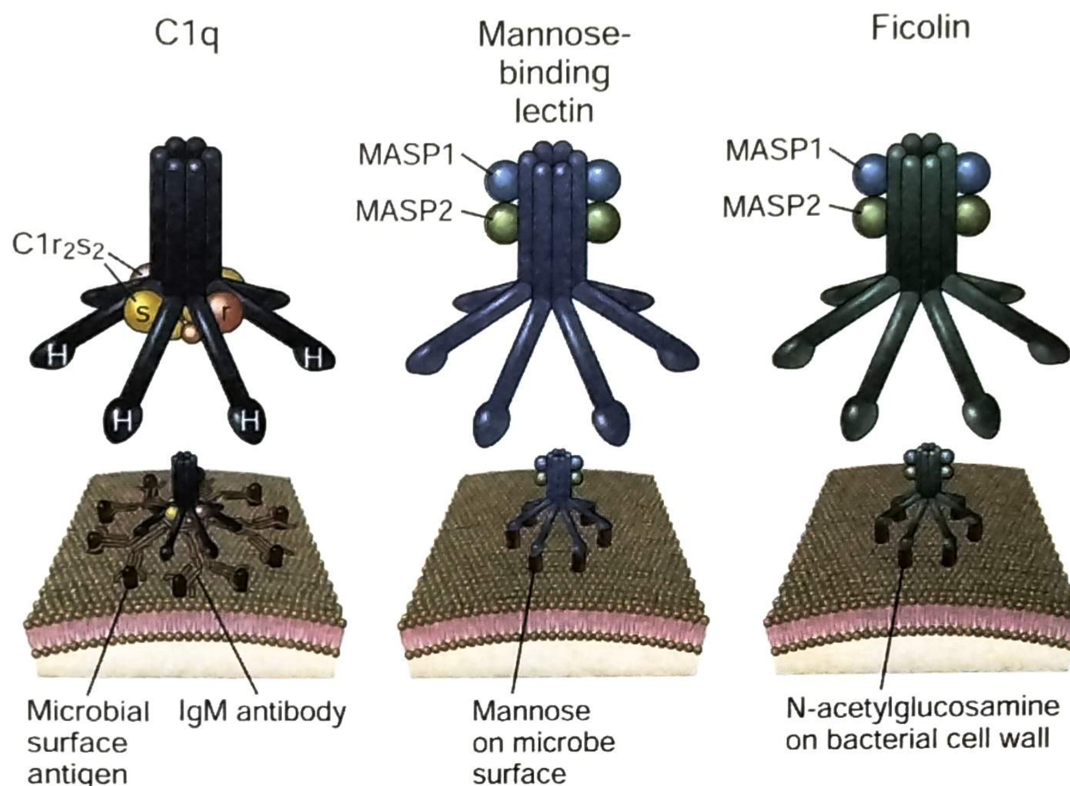
غلظت پلاسمایی CRP در افراد سالم، بسیار پایین است اما می‌تواند تا ۱۰۰۰ برابر در طی عفونت‌ها و در پاسخ به سایر محرک‌های التهابی افزایش یابد. میزان افزایش یافته CRP، نتیجه افزایش سنتز آنها توسط کبد می‌باشد که به وسیله سایتوکاین‌های IL-6، IL-1 و TNF تولید شده توسط فاگوسیت‌ها و DCها، به عنوان بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت‌ها یا آسیب القا می‌گردد. سنتز کبدی و سطوح پلاسمایی بسیاری از سایر پروتئین‌ها نظیر SAP و دیگر پروتئین‌ها که به پنتراکسین‌ها مرتبط نیستند نیز در پاسخ به IL-1، IL-6 و TNF افزایش می‌یابند. همه این پروتئین‌های پلاسمایی را **پروتئین‌های فاز ـ حاد** (acute-phase proteins) می‌نامند چون در خون در طی واکنش‌های التهابی حاد افزایش می‌یابند و افزایش تولید آنها بخشی از **پاسخ فاز حاد** به عفونت و محرک‌های دیگر می‌باشد.

PTX3 توسط انواع سلولی متعددی از جمله سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال در پاسخ به لیگاندهای TLR و سایتوکاین‌های التهابی همچون TNF تولید می‌شود، و ممکن است به عنوان یک واکنشگر فاز حاد در نظر گرفته شود. PTX3 همچنین در گرانول‌های نوتروفیل ذخیره می‌شود و در زمان مرگ نوتروفیل‌ها آزاد می‌شود. PTX3 مولکول‌های مختلف روی قارچ‌ها، باکتری‌های خاص، ویروس‌ها و همچنین سلول‌های آپوپتوتیک را شناسایی کرده و مسیر کلاسیک کمپلمان را فعال می‌کند. مطالعات موش‌های حذف ژن شده نشان داد که PTX3 باعث حفاظت در برابر بعضی میکروب‌ها نظیر قارچ *آسپرژیلوس فومیگاتوس* (Aspergillus fumigatus) و ویروس آنفلوانزا می‌گردد.

کلکتین‌ها و فیکولین‌ها

کلکتین‌ها (collectins) یک خانواده از پروتئین‌های تریمری یا هگزامری هستند که هر زیرواحد حاوی یک دم شبه ـ کلاژن است که از طریق یک ناحیه گردنی به سر لکتین وابسته به کلسیم (C-type) متصل می‌شود. سه عضو از این خانواده به عنوان مولکول‌های اجرائی محلول در سیستم ایمنی ذاتی عمل می‌کنند؛ این سه مورد شامل MBL و پروتئین‌های سورفاکتانت ریوی SP-A و SP-D می‌باشند.

لکتین متصل شونده به مانوز (MBL) که یک پذیرنده محلول شناساگر الگو می‌باشد و به کربوهیدرات‌های حاوی مانوز و فوکوز انتهایی متصل می‌شود؛ قبلاً در رابطه با مسیر لکتین فعال‌شدن کمپلمان شرح داده شد (شکل ۱۳-۴). MBL می‌تواند به عنوان یک اپسونین از طریق اتصال به میکروب‌ها و افزایش فاگوسیتوز آنها عمل نماید. یادآوری می‌کنیم که اپسونین‌ها به طور همزمان به میکروب‌ها و یک پذیرندهٔ سطحی روی غشاءهای فاگوسیتی متصل می‌شوند؛ در مورد MBL، پذیرندهٔ سطحی، پذیرندهٔ C1q نامیده می‌شود زیرا می‌تواند به C1q نیز متصل شود. این پذیرنده به درون کشیدن میکروب‌های اپسونیزه شده توسط MBL را میانجی‌گری می‌کند. ژن کدکننده MBL، پلی‌مورفیک است و آلل‌های ویژه‌ای از آن با تشکیل هگزامر معیوب و مقدار خونی کاهش یافته، همراه هستند. میزان پایین MBL، منجر به



شکل ۱۳-۴. C1، لکتین متصل شونده به مانوز و فیکولین. این سه پروتئین هگزامر هومولوگ، می‌توانند فعال شدن کمپلمان را در پی اتصال به لیگاندهایشان بر روی سطوح سلولی آغاز نمایند. سرهای کروی شبه لکتین نوع C در انتهای ساقه‌های شبه کلاژن در پروتئین‌های C1q و لکتین متصل شونده به مانوز به ترتیب به نواحی IgM Fc یا مانوز بر روی سطح میکروب‌ها متصل می‌شود. سرهای کروی شبه فیبرینوژن بر روی فیکولین به N-استیل گلوکز آمین بر روی سطح میکروب‌ها متصل می‌شود. این اتصال‌ها باعث تغییر شکل فضایی می‌شود که فعالیت سرین پروتئاز C1r و C1s همراه با C1q یا MASP1 (mannose-associated serine protease 1) و MASP2 همراه با لکتین متصل شونده به مانوز و فیکولین را فعال می‌نماید.

افزایش حساسیت به طیفی از عفونت‌ها به ویژه در افرادی که سایر نقص‌های ایمنی را دارند، می‌گردد.

سورفاکتانت پروتئین A (SP-A) و سورفاکتانت پروتئین D (SP-D) کلکتین‌هایی هستند که خصوصیات چربی‌دوست (لیپوفیلیک) مشترک با سایر سورفاکتانت‌ها دارند. سورفاکتانت‌ها در آلوئول‌های ریه یافت می‌شوند و عملکردهای اصلی آنها، حفظ توانایی باز شدن ریه‌ها با نفس کشیدن، به وسیلهٔ کاهش کشش سطحی مایع آلوئولی و همچنین به عنوان واسطه‌های پاسخ‌های ایمنی ذاتی در ریه می‌باشند. آنها به انواعی از میکروارگانیسم‌ها متصل می‌شوند و به عنوان اپسونین عمل می‌کنند و بلع آنها را توسط ماکروفاژهای آلوئولی، تسهیل می‌نمایند. SP-A و SP-D می‌توانند مستقیماً رشد باکتری را مهار کنند و نیز ماکروفاژها را فعال نمایند. موش‌های فاقد SP-A و SP-D در مقاومت به طیفی از عفونت‌های ریوی نقص دارند.

فیکولین‌ها (Ficolins) پروتئین‌های پلاسمایی هستند که از نظر ساختاری مشابه کلکتین‌ها می‌باشند. فیکولین‌ها دارای یک دومین مشابه کلاژن هستند اما به جای دومین لکتین نوع C، یک دومین شناسایی‌کنندهٔ کربوهیدرات از نوع فیبرینوژن (fibrinogen type) دارند (شکل ۱۳-۴ را نگاه کنید). نشان داده شده است که فیکولین‌ها به انواع مختلف باکتری‌ها متصل شده، آنها را اپسونیزه کرده و کمپلمان را از مسیری مشابه مسیر MBL فعال می‌کنند. لیگاندهای فیکولین‌ها، شامل N استیل گلوکزآمین و جزء اسید لیپوتیکوئیک دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت می‌باشند.

هم اکنون که ما در رابطه با خصوصیات عمومی و اجزای مختلف سیستم ایمنی ذاتی از جمله سلول‌ها، پذیرنده‌های سلولی شناساگر پاتوژن و مولکول‌های اجرایی محلول بحث کردیم، می‌توانیم چگونگی عملکرد این اجزای مختلف جهت محافظت در برابر پاتوژن‌ها را بررسی نماییم. سه مکانیسم

اصلی که از طریق آنها سیستم ایمنی ذاتی در برابر عفونت‌ها محافظت ایجاد می‌نماید، شامل القای التهاب، القای دفاع ضدویروسی و تحریک ایمنی آداپتیو می‌باشد.

پاسخ التهابی

راه اصلی که از طریق آن سیستم ایمنی ذاتی با عفونت‌ها و آسیب بافتی برخورد می‌نماید، تحریک التهاب حاد است که شامل تجمع لکوسیت‌ها، پروتئین‌های پلاسمایی و مایع مشتق از خون در جایگاه بافتی خارج عروقی در محل عفونت یا آسیب می‌باشد (شکل ۴-۱۴). لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسما، که برای دفاع ذاتی علیه میکروب‌ها ضروری هستند، در حالت طبیعی در خون گردش می‌نمایند و می‌بایست به جایگاه‌های خارج عروقی عفونت و آسیب، مکانی که آنها اعمال اجرائی متعددی انجام می‌دهند، فراخوانده شوند تا میکروب‌ها را از بین ببرند و ترمیم آسیب بافتی را آغاز نمایند. پاسخ‌های التهابی حاد با شناسایی PAMPهای میکروبی یا DAMPها از سلول‌های آسیب دیده میزبان توسط سلول‌های نگهبان بافتی، عمدتاً ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، و ماست‌سل‌ها آغاز می‌شوند. این سلول‌های نگهبان با ترشح واسطه‌هایی که بر روی عروق خونی کوچک عمل می‌کنند پاسخ می‌دهند، به طوری که جریان خون، انتقال پروتئین‌های پلاسمایی، و مهاجرت لکوسیت‌ها را به بافت‌ها افزایش می‌دهد. توصیف جزئیات واسطه‌های متعدد و تظاهرات پاتولوژیک التهاب در کتب پاتولوژی یافت می‌شوند. ما بحث خود را بر روی جنبه‌های خاصی از روند التهاب که دارای ارتباط وسیع با هر دو ایمنی ذاتی و آداپتیو و بیماری‌های التهابی با واسطه ایمنی است، متمرکز خواهیم کرد. این بحث با توصیفی از سایتوکاین‌های مهم در پاسخ‌های التهابی ایمنی ذاتی آغاز می‌شود.

سایتوکاین‌های پیش التهابی اصلی ایمنی ذاتی

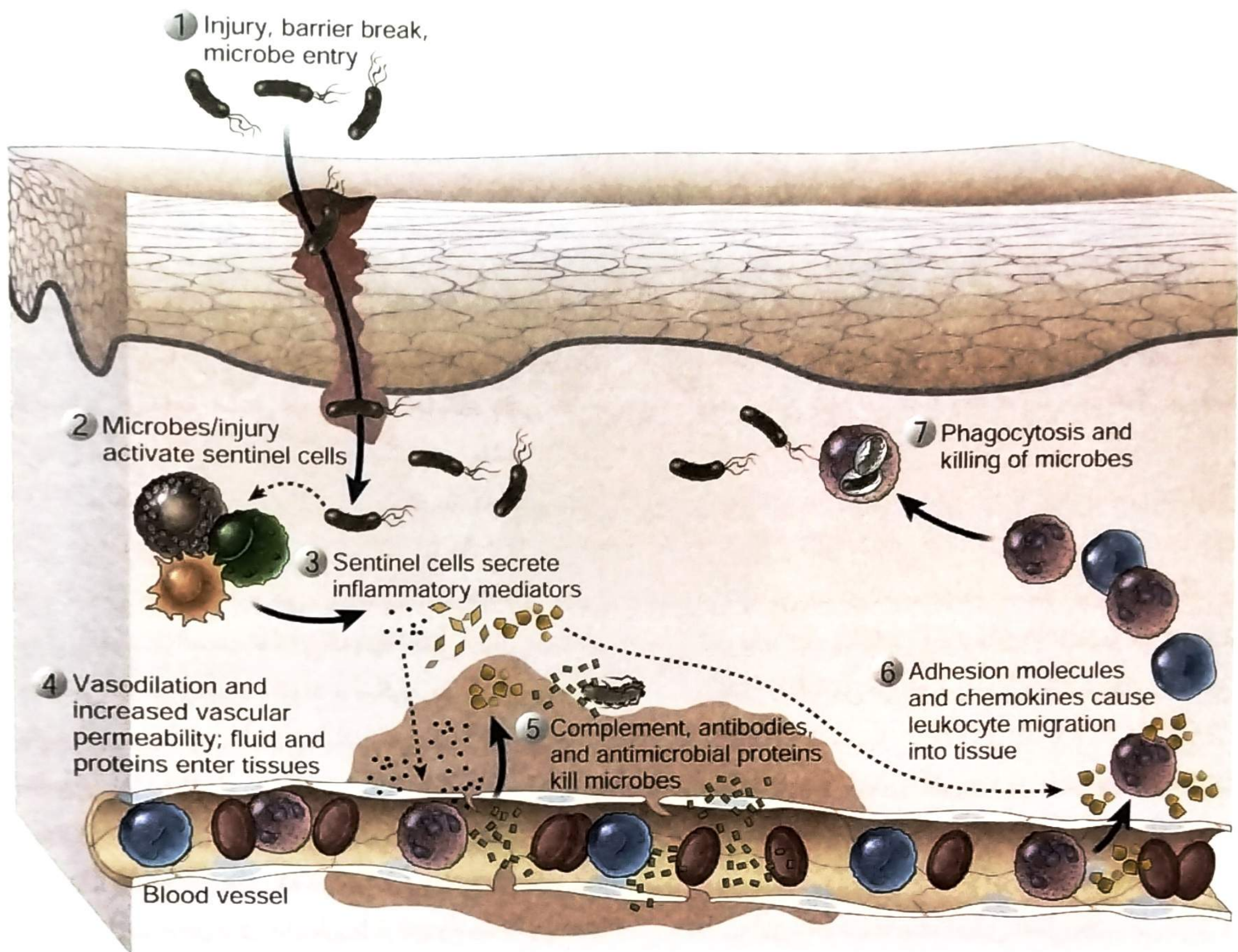
یکی از اولین پاسخ‌های سیستم ایمنی ذاتی به عفونت و آسیب بافتی، ترشح سایتوکاین‌ها توسط سلول‌های بافتی است که برای پاسخ التهابی حاد ضروری می‌باشد. سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی ویژگی‌ها و عملکردهای عمومی مهمی دارند (جدول ۵-۴).

- این سایتوکاین‌ها عمدتاً توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک بافتی تولید می‌شوند. اگرچه انواع سلول‌های دیگر از جمله ماست‌سل‌ها، سلول‌های اندوتلیال و برخی سلول‌های اپی‌تلیال نیز می‌توانند آنها را تولید نمایند.
- بیشتر این سایتوکاین‌ها بر سلول‌های نزدیک به منشأ خود عمل می‌کنند (عملکرد پاراکراین). در برخی عفونت‌های شدید، ممکن است مقدار کافی سایتوکاین‌ها تولید شده که مقادیر قابل توجهی از آن وارد گردش خون می‌شوند و در فواصل دور عمل می‌کنند (عملکرد اندوکراین).
- سایتوکاین‌های مختلف عملکردهای همپوشان مشابهی دارند یا از نظر عملکردی منحصر به فرد هستند. یک سایتوکاین ممکن است تولید سایتوکاین‌های دیگر را تحریک کند، بنابراین آبشارهایی را تنظیم می‌کند که واکنش را افزایش می‌دهند یا اینکه واکنش‌های جدیدی را القاء می‌کنند.
- سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی چندین نقش به عهده دارند: از جمله التهاب، مهار همانندسازی ویروسی، افزایش پاسخ‌های سلول T و محدود کردن پاسخ‌های ایمنی ذاتی. این عملکردها بعداً در این فصل بحث می‌شوند.
- بسیاری از سایتوکاین‌ها که توسط سلول‌های ایمنی ذاتی ترشح می‌شوند، مانند TNF، IL-17، IL-5 و IFNγ، به وسیلهٔ لنفوسیت‌های T نیز در پاسخ‌های ایمنی آداپتیو ترشح می‌شوند.
- سه عدد از مهم‌ترین سایتوکاین‌های التهابی سیستم ایمنی ذاتی TNF، IL-1 (که قبلاً چندین بار به آن اشاره شد) و IL-6 می‌باشند. ما خصوصیات اصلی این سایتوکاین‌ها را با تمرکز بیشتر روی TNF و IL-1، قبل از توصیف نقش آنها در التهاب حاد، شرح خواهیم داد.

فاکتور نکروزدهندهٔ تومور

(Tumor necorsis factor)

TNF میانجی پاسخ التهابی حاد در برابر باکتری‌ها و سایر میکروب‌های عفونی است. نام این سایتوکاین، برگرفته از شناسایی اولیه آن به عنوان یک ماده (فاکتور) سرمی بود که باعث نکروز تومورها می‌شد؛ هم‌اکنون مشخص شده است که این نکروز در نتیجه التهاب و ترومبوز عروق



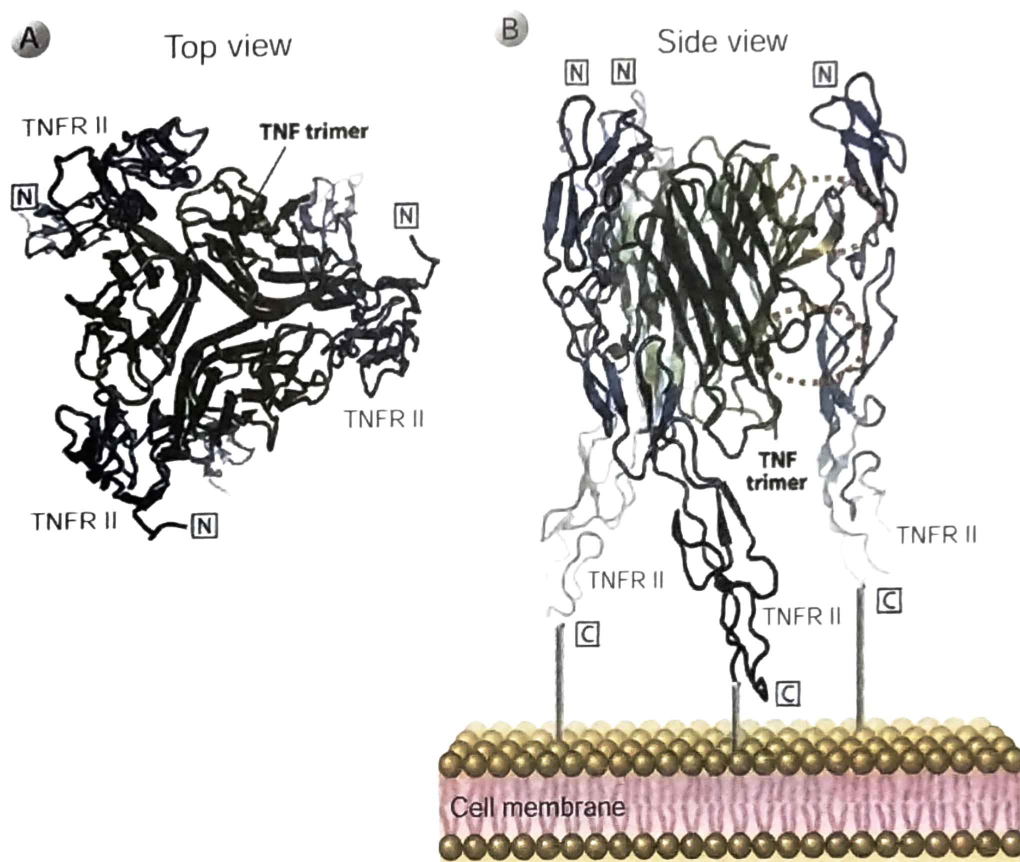
شکل ۱۴-۴. پاسخ التهابی حاد. پاسخ‌های التهابی حاد زمانی آغاز می‌شوند که میکروب‌ها از سدهای اپی‌تلیال تجاوز کنند و یا هنگامی که بافت دچار آسیب شود (۱)، و سپس الگوهای مولکولی همراه پاتوژن (PAMP) و الگوهای مولکولی همراه آسیب (DAMP) سلول‌های نگهبان را مانند ماکروفاژها، سلول‌های دندرتیک، ماست‌سل‌ها فعال می‌کنند (۲)، تا سایتوکاین‌ها و واسطه‌های دیگر را ترشح کنند (۳). برخی از این واسطه‌ها (مانند هیستامین، پروستاگلندین‌ها) نفوذپذیری مویرگ‌ها را افزایش داده (۴)، و منجر به ورود پروتئین‌های پلاسمایی (مانند پروتئین‌های کمپلمان) به بافت‌ها می‌شوند (۵)، و سایرین (مانند اینترلوکین-۱، فاکتور نکروز دهنده تومور [TNF] باعث افزایش بروز ملکول‌های چسبان اندوتلیال و کموکاین‌ها می‌گردد که منجر به جابجایی لکوسیت‌ها از وریدچه‌های پس‌مویرگی به داخل بافت‌ها می‌شود (۶)، که در آنجا لکوسیت‌ها میکروب‌ها را تخریب کرده، سلول‌های آسیب دیده را پاکسازی می‌کنند (۷)، و التهاب و ترمیم را افزایش می‌دهند.

خونی تومور می‌باشد. TNF همچنین TNF-α نامیده می‌شود تا از مولکول کاملاً وابسته به آن یعنی TNF-β که لنفوتوکسین نیز نامیده می‌شود، قابل تشخیص باشد. TNF عمدتاً توسط ماکروفاژها و همچنین توسط انواع دیگر سلول‌ها از جمله DCها و ماست‌سل‌ها تولید می‌شود. در ماکروفاژها، TNF به صورت یک پروتئین غشائی غیر گلیکوزیلهٔ نوع II ساخته شده و به صورت هموتریمر ظاهر می‌شود و می‌تواند به یکی از اشکال پذیرندهٔ TNF متصل گردد. شکل غشایی TNF توسط یک متالوپروتئیناز همراه با غشاء بریده و یک قطعه پلی‌پپتیدی آزاد می‌شود؛ سه عدد از این زنجیره‌های پلی‌پپتیدی پلیمریزه می‌شوند تا پروتئین TNF موجود در گردش را به شکل هرم مثلثی به وجود آورند (شکل ۱۵-۴). جایگاه‌های اتصالی پذیرنده در قاعدهٔ هرم قرار گرفته‌اند و امکان اتصال هم زمان سایتوکاین به سه

جدول ۵-۴. سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی

سایتوکاین	اندازه	منبع سلولی اصلی	اهداف سلولی و اعمال بیولوژیک اصلی
TNF	۱۷kD هموتریمر ۵۱kD	ماکروفاژها، سلولهای T	سلولهای اندوتلیال: فعال‌کردن (التهاب، انعقاد) نوتروفیلها: فعال‌کردن کبد: ساخت پروتئین‌های فاز حاد هیپوتالاموس: تب عضله، چربی: کاتابولیسم (کاشکسی) بسیاری از انواع سلولها: آپوپتوزیس
IL-1	شکل بالغ ۱۷kD، پیش‌سازهای ۳۳kD	ماکروفاژها، سلولهای اندوتلیال، تعدادی از سلولهای اپی‌تلیال	سلولهای اندوتلیال: فعال‌کردن (التهاب، انعقاد) هیپوتالاموس: تب کبد: ساخت پروتئینهای فاز حاد سلول‌های T: تمایز Th17
کموکاین‌ها (جدول ۲-۳ را ببینید)	۸-۱۰kD	ماکروفاژها، سلولهای اندوتلیال، سلولهای T، فیبروبلاستها، پلاکتها	لکوسیتها: کموتاکسی، فعال‌کردن؛ مهاجرت به درون بافتها
IL-12	هترودایمری از زیرواحدهای ۳۵kD و ۴۰kD	ماکروفاژها، سلولهای دندریتیک	سلولهای T: تمایز به Th1 سلولهای NK و سلولهای T: ساخت IFN-γ، افزایش فعالیت سایتوتوکسیک
اینترفرون‌های نوع I (IFN-α و IFN-β)	IFN-α: ۱۵-۲۱kD IFN-β: ۲۰-۲۵kD	IFN-α: ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید IFN-β: فیبروبلاستها	تمام سلولها: حالت ضد ویروسی، افزایش بروز MHC کلاس I سلولهای NK: فعال‌کردن
IL-10	هومودایمر زیرواحدهای ۳۴-۴۰kD و ۱۸kD	ماکروفاژها، سلولهای T (به طور عمده سلول‌های T تنظیمی)	ماکروفاژها، سلولهای دندریتیک: مهار بروز IL-12، کمک محرک‌ها و مولکولهای MHC کلاس II
IL-6	۱۹-۲۶kD	ماکروفاژها، سلولهای اندوتلیال سلولهای T	کبد: ساخت پروتئینهای فاز حاد سلولهای B: تکثیر سلولهای تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی سلول‌های T: تمایز Th17
IL-15	۱۳kD	ماکروفاژها، سایر سلولها	سلولهای NK: تکثیر سلولهای T: تکثیر (سلولهای $CD8^+$ خاطره)
IL-18	۱۷kD	ماکروفاژها	سلولهای NK و سلولهای T: ساخت IFN-γ
IL-23	هترودایمر از زیرواحد خاص ۱۹kD و زیرواحد ۴۰kD مشترک با IL-12	ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک	سلولهای T: تکامل و حفظ سلول‌های T تولیدکننده IL-17
IL-27	هترودایمر از زیرواحدهای ۲۸kD و ۱۳kD	ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک	سلولهای T: تمایز Th1؛ مهار سلول‌های Th17 سلول‌های NK: سنتز IFNγ

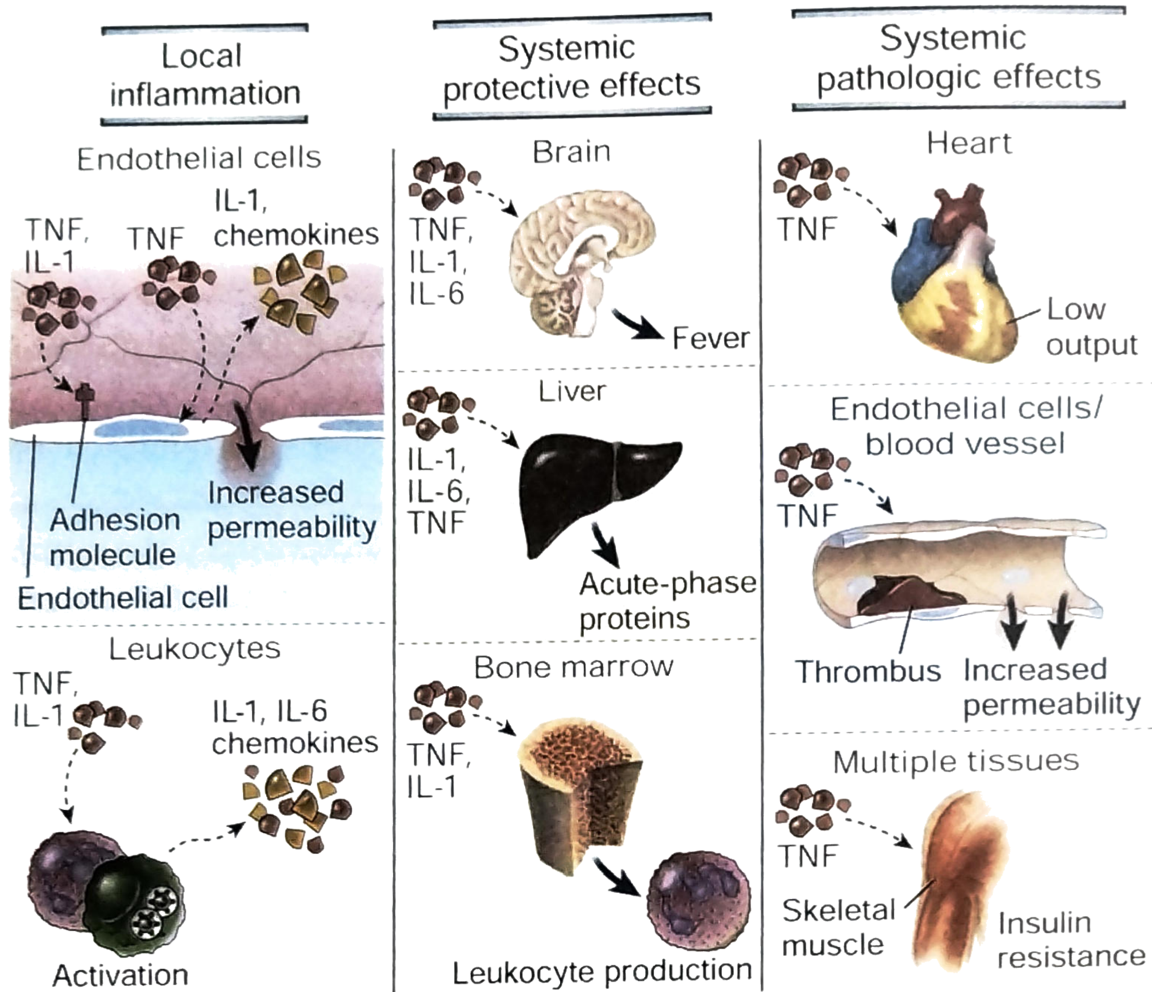
DC، دندریتیک سل؛ MHC، کمپلکس سازگاری نسجی اصلی؛ IFN، اینترفرون؛ IL، اینترلوکین؛ TNF، فاکتور نکروز دهنده تومور (ضمیمه I را نیز مشاهده کنید.)



شکل ۱۵-۴. ساختار پذیرنده TNF به همراه TNF اتصال یافته. ساختار ribbon نمای بالایی (A) و نمای کناری (B) کمپلکس سه نوع پذیرنده TNF نوع ۲ (TNFRII) و یک ملکول TNF ترایمر متصل شده را که به وسیلهٔ کریستالوگرافی اشعه X به دست آمده است، نشان می‌دهد. سه ملکول TNFRII، که با رنگ آبی نشان داده شده، با همدیگر به یک TNF هموترایمر، که با رنگ سبز نشان داده شده، متصل می‌گردد که هر مولکول پذیرنده با دو منومر مختلف TNF در کمپلکس هموترایمر واکنش می‌دهد. تنها نواحی اتصالی یکی از سه مولکول TNFR2 به دو منومر TNF در نمای کناری با بیضی‌های به رنگ نارنجی نشان داده شده است.

مولکول پذیرنده را فراهم می‌کنند. TNF-α عضوی از خانواده بزرگ پروتئین‌های هومولوگ به نام ابرخانوادهٔ TNF می‌باشد، همگی آنها ویژگی تشکیل هموترایمرها را دارند (ضمیمه II را مشاهده کنید).

دو نوع پذیرندهٔ مختلف TNF به نام‌های نوع I (TNFRI) و نوع II (TNFRII) وجود دارند. میل پیوندی TNF برای پذیرنده‌های خود، به طور غیرمعمولی به عنوان یک سایتوکاین کم است، به طوری که Kd آن برای اتصال به TNFRI فقط در حدود 1×10^{-9}M و برای اتصال به TNFRII تقریباً 5×10^{-10}M می‌باشد. هر دو پذیرندهٔ TNF بر سطح اغلب انواع سلول‌ها، یافت می‌شوند. پذیرنده‌های TNF از اعضای خانوادهٔ بزرگتری از پروتئین‌ها به نام ابرخانوادهٔ پذیرنده TNF هستند که بسیاری از آنها در ایجاد پاسخ‌های ایمنی و التهابی درگیر می‌باشند. این پذیرنده‌ها، به شکل تریمر، در غشاء پلاسمایی وجود دارند. اتصال لیگاندها به تعدادی از اعضای خانوادهٔ پذیرنده TNF نظیر TNFRI، TNFRII و CD40 باعث فراخوانی پروتئین‌هائی به نام فاکتورهای همراه با پذیرندهٔ TNF (TNF receptor-associated factors [TRAFs]) به دومین‌های سیتوپلاسمی پذیرنده‌ها می‌شود. TRAF ها، فاکتورهای نسخه‌برداری به ویژه NF-κB و AP-1 را فعال می‌نمایند (فصل ۷ را مشاهده کنید). اتصال سایتوکاین به بعضی اعضای خانواده، نظیر TNFRI منجر به فراخوانی یک پروتئین آداپتور می‌شود که کاسپازها را فعال نموده و باعث



شکل ۱۶-۴. اعمال موضعی و سیستمیک سایتوکاین‌ها در التهاب. TNF، IL-1 و IL-6 دارای چندین اثر التهابی موضعی و سیستمیک می‌باشند. TNF و IL-1 بر روی لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال عمل می‌نمایند تا التهاب حاد را القاء کنند و هر دو سایتوکاین بروز IL-6 را در لکوسیت‌ها و انواع دیگر سلول‌ها القاء می‌نمایند. TNF، IL-1 و IL-6 اثرات سیستمیک حفاظتی التهاب از جمله القاء تب، سنتز پروتئین فاز حاد توسط کبد و افزایش تولید لکوسیت‌ها توسط مغز استخوان را میانجی‌گری می‌نمایند. TNF سیستمیک می‌تواند باعث ناهنجاری‌های پاتولوژیک شود که منجر به شوک سپتیک می‌گردد از جمله کاهش عملکرد قلب، ترومبوز، نشت مویرگی و ناهنجاری‌های متابولیک به دلیل مقاومت انسولینی.

آغاز آپوپتوز می‌گردد. بنابراین، اعضای مختلف خانواده پذیرنده TNF، می‌توانند باعث القا بروز ژن یا مرگ سلولی شوند و بعضی از این اعضا، هر دو عمل را انجام می‌دهند.

تولید TNF توسط ماکروفاژها از طریق PAMP ها و DAMP ها تحریک می‌شود. TLR ها، NLR ها، RLR ها و CDSها همگی می‌توانند بروز ژن TNF را تا حدودی از طریق فعال‌کردن فاکتور نسخه‌برداری NF-κB القاء کنند. در نتیجه تعداد زیادی فرآوردهٔ میکروبی متفاوت، می‌توانند تولید TNF را القاء کنند. TNF چندین اثر موضعی و سیستمیک دارد که علت بسیاری از واکنش‌ها در التهاب می‌باشد (شکل ۱۶-۴). TNF یک شرکت کننده اصلی در التهاب در چندین بیماری التهابی انسان می‌باشد، و عوامل ضد TNF درمان اصلی بسیاری از این بیماری‌ها گشته‌اند. مقدار زیادی از این سایتوکاین در طی عفونت با باکتری‌های گرم منفی و مثبت تولید می‌شود. این باکتری‌ها به ترتیب لیگاندهای TLR به نام‌های LPS و لیپوتئیکوئیک اسید را از دیوارهٔ سلولی آزاد می‌نمایند. شوک سپتیک که یک وضعیت تهدیدکنندهٔ حیات در نتیجه عفونت‌های شدید می‌باشد، عمدتاً توسط TNF میانجی‌گری می‌شود. ما شوک سپتیک را بعداً در این فصل شرح خواهیم داد.

اینترلوکین ـ ۱

IL-1 نیز یک میانجی پاسخ التهابی حاد می‌باشد و دارای اعمال زیادی مشابه با TNF است. منبع سلولی اصلی IL-1، نظیر TNF، فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای فعال شده می‌باشد. برخلاف TNF، IL-1 به وسیلهٔ بسیاری از انواع سلول‌های دیگر به غیر از ماکروفاژها، نظیر نوتروفیل‌ها، سلول‌های DC، سلول‌های اپی‌تلیال (مانند کراتینوسیت‌ها) و سلول‌های اندوتلیال نیز ساخته می‌شود. دو شکل از IL-1 به نام‌های IL-1α و IL-1β وجود دارند که دارای کمتر از ۳۰٪ شباهت به همدیگر هستند، ولی به پذیرنده‌های سطح سلولی یکسانی متصل می‌شوند و فعالیت‌های بیولوژیکی آنها نیز یکسان است. فرم اصلی ترشحی و فعال از نظر بیولوژی در عفونت‌ها و پاسخ‌های ایمنی دیگر IL-1β می‌باشد.

تولید IL-1 معمولاً نیازمند دو سیگنال متفاوت است؛ یکی از آنها نسخه‌برداری ژن جدید و تولید پلی‌پپتید پیش‌ساز ۳۳کیلودالتونی به نام pro-IL-1β را فعال می‌نماید و دومین سیگنال اینفلامازوم را فعال می‌کند تا پیش‌ساز را به صورت پروتئولیتیک برش دهد و پروتئین بالغ ۱۷کیلودالتونی IL-1β تولید شود (شکل ۶–۴ را مشاهده نمایید). همان طور که پیشتر در این فصل بحث شد، نسخه‌برداری ژن IL-1β توسط مسیرهای سیگنال‌دهی TLR و NLR و RLR که NF-κB را فعال می‌نمایند، القاء می‌شود در حالی که برش pro-IL-1β توسط کاسپاز ۱، که توسط اینفلامازوم فعال شده، میانجی‌گری می‌شود. TNF همچنین می‌تواند فاگوسیت‌ها و سایر سلول‌ها را جهت تولید IL-1 تحریک نماید. این نمونه‌ای از آبشار سایتوکاین‌ها است که دارای اعمال بیولوژیک مشابه هستند. برخلاف اکثر پروتئین‌های ترشح‌شده، دو سایتوکاین IL-1α و IL-1β فاقد توالی‌های سیگنال هیدروفوبیک جهت هدایت پلی‌پپتید تازه ساخته شده به غشاء رتیکولوم اندوپلاسمیک هستند. همان‌طور که پیشتر بحث شد، IL1β می‌تواند از طریق منافذ غشایی تشکیل شده توسط gasdermin D (گاسدرمین D) ترشح شود.

IL-1، از طریق یک پذیرنده غشایی به نام پذیرنده IL-1 نوع I، اعمال بیولوژیک خود را انجام می‌دهد؛ این پذیرنده، بر روی تعداد زیادی از سلول‌ها از جمله سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اپی‌تلیال و لکوسیت‌ها بارز می‌شود. این پذیرنده، یک پروتئین غشایی اینتگرال است که حاوی یک دومین ایمونوگلبولینی خارج سلولی متصل شونده به لیگاند و یک دومین سیگنال‌دهنده TIR در ناحیه سیتوزولی می‌باشد، که قبلاً در رابطه با TLR ها توصیف شد. وقایع سیگنال‌دهی که به دنبال اتصال IL-1 به پذیرنده IL-1 نوع I، روی می‌دهند، مشابه وقایعی هستند که توسط TLR ها القاء می‌شوند و منجر به فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری NF-κB و AP-1 (activator protein 1) می‌گردند (فصل ۷ را مشاهده نمائید). به نظر می‌رسد دومین پذیرنده IL-1 به نام پذیرندهٔ IL-1 نوع II در فعال‌کردن سیگنال‌دهی پائین‌دست ناتوان می‌باشد و به عنوان پذیرنده تله عمل می‌کند و پاسخ به IL-1 را محدود می‌کند.

اینترلوکین ـ ۶

IL-6 سایتوکاین مهم دیگر در پاسخ‌های التهابی حاد است که دارای هر دو اثرات موضعی و سیستمیک می‌باشد. این سایتوکاین سنتز کبدی انواعی از واسطه‌های التهابی حاد را القاء می‌کند، و تمایز سلول‌های T یاریگر تولیدکننده IL-17 را افزایش می‌دهد. IL-6 توسط فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، DCها، سلول‌های اندوتلیال عروقی، فیبروبلاست‌ها و سایر سلول‌ها در پاسخ به PAMP ها و DAMPها و همچنین در پاسخ به IL-1 و TNF ساخته می‌شود. IL-6 یک همودایمر از خانوادهٔ سایتوکاینی نوع I می‌باشد (فصل ۷ را ببینید). پذیرنده IL-6 متشکل از یک زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی متصل‌شونده به سایتوکاین و یک زیرواحد انتقال دهندهٔ سیگنال (gp130 نامیده می‌شود) می‌باشد؛ این زیرواحد (gp130) جزء انتقال دهندهٔ سیگنال پذیرندهٔ سایتوکاین‌های دیگر نیز است. زیرواحد gp130 به طور گسترده بر روی بسیاری از انواع سلول‌ها بارز می‌شود، اما زنجیره متصل شونده به IL-6 فقط بر روی لکوسیت‌ها و هپاتوسیت‌ها به عنوان یک پروتئین غشاءگذر همراه با gp130 بارز می‌شود. با این وجود، فرم محلول زنجیره متصل‌شونده به IL-6 با برش فرم غشایی به طریق پروتئولیتیک تولید شده و در خون و مایعات بافتی حضور می‌یابد. این فرم محلول می‌تواند به IL-6 متصل شود، و سپس این کمپلکس می‌تواند با بخش خارج سلولی gp130 بر روی بسیاری از سلول‌ها همراه شده و

پیام‌رسانی را آغاز نماید. این مکانیسم trans-signaling نامیده می‌شود. پذیرندهٔ IL-6 یک مسیر سیگنال‌دهی فعال‌کنندهٔ فاکتور نسخه‌برداری STAT3 را تحریک می‌کند (فصل ۷ را مشاهده کنید). IL-6 یک شرکت کننده اصلی التهاب در بسیاری از بیماری‌های التهابی انسان از جمله آرتریت روماتوئید می‌باشد، و آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای پذیرنده IL-6 جهت درمان برخی از انواع آرتریت استفاده می‌شوند. برخی از اختلالات لنفوپرولیفراتیو مانند بیماری کاستلمن (Castlemna's disease) به وسیلهٔ هرپس ویروس-۸ انسانی (HHV-8) ایجاد می‌شوند، این ویروس هومولوگی از IL-6 را کد می‌کند، و مهار IL-6 جهت درمان این بیماری‌ها استفاده می‌گردد.

سایر سایتوکاین‌های تولید شده طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی

علاوه بر TNF، IL-1 و IL-6، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژهای فعال شده توسط PAMPها و DAMPها سایتوکاین‌های دیگری تولید می‌نمایند که دارای نقش‌های مهمی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی هستند (جدول ۵-۴ را مشاهده نمائید). برخی از ویژگی‌های اصلی این سایتوکاین‌ها و نقش آنها در ایمنی ذاتی در این قسمت بحث می‌شود. اینترفرون‌ها و سایتوکاین‌های مهاری بعداً در این فصل بحث خواهند شد.

IL-12 توسط سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها ترشح می‌شود و تولید IFN-γ توسط سلول‌های ILC1، NK و سلول‌های T را تحریک می‌کند، فعالیت سیتوتوکسیک با واسطه CTL و سلول NK را افزایش می‌دهد و تمایز سلول‌های Th1 را القاء می‌نماید. IL-12 به صورت هترودایمری از زیرواحدهای ۳۵-kD (p35) و ۴۰-kD (p40) است که با پیوند دی‌سولفیدی به همدیگر متصل شده‌اند. زیرواحد p35 عضو خانوادهٔ سایتوکاینی نوع I می‌باشد، و زیرواحد p40 همچنین یک جزء سایتوکاین IL-23 است که در تمایز سلول‌های Th17 نقش دارد. بنابراین، آنتی‌بادی‌های اختصاصی p40 هر دو IL-12 و IL-23 را مسدود می‌کنند و از این رو تکامل وابسته به IL-12 سلول‌های Th1 و تکامل وابسته به IL-23 سلول‌های Th17 را مهار می‌کنند. این آنتی‌بادی برای درمان بیماری التهابی روده و پسوریازیس که به وسیله سایتوکاین‌های Th1 و یا Th17 ایجاد می‌شوند، تأیید شده است.

منابع اصلی تولید IL-12 سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژهای فعال شده می‌باشند. به نظر می‌رسد که بسیاری از سلول‌ها زیرواحد p35 را می‌سازند اما ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک سلول‌های اصلی هستند که جزء p40 و از این رو سایتوکاین فعال از نظر بیولوژیکی را تولید می‌کنند. در جریان واکنشهای ایمنی ذاتی در مقابل میکروبها، IL-12 در پاسخ به سیگنال‌های TLR و سایر پذیرنده‌های شناساگر الگو تولید می‌شود. این سیگنال‌ها توسط بسیاری از محرکهای میکروبی، از جمله LPS یا لیپوتئیکوئیک اسید باکتریایی و عفونت‌های ویروسی، القاء می‌شوند. IFN-γ تولیدشده به وسیلهٔ سلول‌های NK یا سلول‌های T نیز تولید IL-12 را تحریک می‌کند و در یک حلقه فیدبکی مثبت مشارکت می‌نماید.

پذیرنده IL-12 هترودایمری متشکل از زیرواحدهای $\beta1$ و $\beta2$است، که هر دوی آنها اعضای خانواده پذیرندهٔ سایتوکاینی نوع I می‌باشند. هر دو زنجیره برای اتصال با میل پیوندی بالا به IL-12 و نیز انتقال سیگنال مورد نیاز هستند که فاکتور نسخه‌برداری STAT4 را فعال می‌نماید. بروز زنجیرهٔ $\beta2$ پذیرندهٔ IL-12 توسط IFN-γ که تولید آن به وسیلهٔ IL-12 تحریک می‌شود، افزایش می‌یابد و این نمونه‌ای دیگر از یک حلقهٔ فیدبکی مثبت در پاسخ‌های ایمنی است. مطالعات بر روی موش‌های حذف ژن شده (gene knock-out) و فنوتیپ بیماران نادری که موتاسیون‌هایی در پذیرنده IL-12 دارند، از این ایده حمایت می‌کند که IL-12 برای تولید IFN-γ توسط سلول‌های NK و سلول‌های T و مقاومت میزبان به میکروب‌های درون سلولی و برخی ویروس‌ها مهم است. به عنوان مثال، بیمارانی با موتاسیون‌هایی در زیرواحد $\beta1$ پذیرنده IL-12 مشخص شده‌اند و این افراد به شدت مستعد عفونت با باکتری‌های درون سلولی به ویژه *سالمونلا* و مایکوباکتریوم می‌باشند. IL-12 ترشح شده توسط سلول‌های دندریتیک در طی عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های $CD4^{+}$ T بکر، تمایز این سلول‌ها را به زیر ردهٔ Th1 از سلول‌های T یاریگر تحریک می‌نماید که این سلول‌ها جهت دفاع علیه عفونت‌های داخل سلولی مهم می‌باشند (فصل ۱۰ را مشاهده نمائید). این یک مسیر اصلی

است که در آن ایمنی ذاتی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را شکل می‌دهد.

IL-18 اعمال سلول‌های NK را همچون IL-12 افزایش می‌دهد. یادآوری می‌کنیم که تولید IL-18 مانند IL-1 وابسته به اینفلامازوم می‌باشد. همچنین IL-18 مانند IL-1 به پذیرنده‌ای متصل می‌شود که از طریق یک دومین TIR سیگنال‌رسانی می‌کند. کودکان با موتاسیون‌هایی در عملکرد NLRC4 دارای مقادیر بسیار زیادی IL-18 تولید شده از سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای به واسطه اینفلامازوم هستند و این کودکان از یک سندرم فعال‌شدن سیستمیک ماکروفاژ رنج می‌برند که احتمالاً به علت تولید فراوان IFNγ از سلول‌های NK تحت تأثیر IL-18 می‌باشد.

IL-15 رشد و عملکرد سلول‌های ILC1، NK و سلول‌های T را تحریک می‌نماید. IL-15 از نظر ساختار شبیه فاکتور رشد سلول T یعنی IL-2 است و پذیرنده هتروتریمر IL-15 دارای دو زیرواحد مشترک با پذیرندهٔ IL-2 می‌باشد. یک ویژگی جالب IL-15 این می‌باشد که روی سطح سلولی به صورت متصل به زنجیرهٔ α پذیرندهٔ خود، بارز شود و در این شکل می‌تواند به سلول‌های مجاور بروزدهندهٔ پذیرنده متشکل از دو زنجیرهٔ دیگر (β و γ) عرضه شود و آنها را تحریک نماید. در غدد لنفاوی IL-15 عرضه شده به این شیوه توسط سلول‌های دندریتیک به سلول‌های NK، مسیرهای سیگنال‌رسانی را فعال می‌نماید که تولید IFN-γ توسط سلول NK را تحریک می‌کند. IL-15 همچنین به عنوان فاکتور بقای سلول‌های NK و سلول‌های $CD8^+$ T خاطره‌ای عمل می‌نماید.

IL-25، لنفوپوئیتین استرومایی تیموس (TSLP) و IL-33 سایتوکاین‌های نامرتبط از نظر ساختاری هستند که توسط سلول‌های سد اپی‌تلیال و همچنین انواعی از سلول‌های دیگر تولید می‌شوند و ILCهای گروه ۲، سلول‌های Th2 و ماست‌سل‌ها را در جهت تولید IL-4، IL-5 و IL-13 تحریک می‌کنند. سایتوکاین‌های آخر برای دفاع علیه کرم‌ها مهم هستند اما همچنین با بیماری آلرژیک مرتبط هستند (فصل ۲۰ را ببینید). IL-33 به طور دائمی توسط سلول‌های سد اپی‌تلیال بارز می‌شود، و درون هسته این سلول‌ها ذخیره می‌شود. این سایتوکاین اغلب یک alarmin نامیده می‌شود زیرا به سرعت از سلول‌های اپی‌تلیال آسیب دیده آزاد شده و سپس پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو را تحریک می‌کند.

علاوه بر سایتوکاین‌هایی که در اینجا بحث گردید، سایتوکاین‌های دیگری از جمله IL-5، IL-17 و IFN-γ نیز وظایف مهمی را در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو دارند. این سایتوکاین‌ها با جزئیات بیشتری در فصل ۱۰ در هنگام بررسی زیرگروه‌های سلول T یاریگر که این سایتوکاین‌ها را تولید می‌کنند، بحث خواهند شد.

ترتیب وقایع در التهاب: تغییرات عروقی و مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت‌ها

پاسخ‌های التهابی حاد زمانی آغاز می‌شوند که سلول‌های نگهبان از جمله ماست‌سل‌ها، ماکروفاژهای مقیم بافت، و DCها که در بافت‌های نرمال قبل از عفونت حضور دارند، از TLRها و پذیرنده‌های ذاتی شناساگر الگو سیتوزولی جهت شناسایی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده استفاده کنند (شکل ۱۴-۴). ماست‌سل‌ها با ترشح هیستامین و پروستاگلندین‌ها که باعث گشادی عروق و افزایش نفوذپذیری مویرگ‌ها می‌شوند، به PAMPها و DAMPها پاسخ می‌دهند. که این امر باعث افزایش جریان خون به سمت بافت‌ها، افزایش حرکت پروتئین‌های پلاسمایی مانند پروتئین‌های کمپلمان، پنتراکسین‌ها، کولکتین‌ها، و آنتی‌بادی‌ها به خارج از عروق خونی می‌شود. این ملکول‌های اجرایی ذاتی محلول به طور همزمان با لکوسیت‌هایی که از گردش به سمت بافت فراخوانده شده‌اند عمل می‌کنند.

فراخوانی تعداد زیادی از نوتروفیل‌ها، و به دنبال آن منوسیت‌ها، از خون به بافتها به طور معمول به عنوان بخشی از پاسخ‌های التهابی حاد به عفونت‌ها و آسیب‌های بافتی رخ می‌دهد. گشادی عروق که توسط هیستامین و پروستاگلندین مشتق از ماست‌سل ایجاد می‌شود، تعداد این لکوسیت‌هایی که وارد بافت‌های متأثر می‌شوند را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، ویژگی‌های جریان خون را تغییر می‌دهد به طوریکه تعاملات فیزیکی لکوسیت‌های در گردش با دیواره عروق خونی را افزایش می‌دهد. TNF، IL-1 و IL-6، و کموکاین‌ها که همگی توسط سلول‌های نگهبان در مکان‌های عفونت یا آسیب بافتی تولید می‌شوند اثرات متعددی بر روی مویرگ‌ها، وریدچه‌ها،

لکوسیت‌ها و مغز استخوان دارند که همراه با هم تحویل موضعی سلول‌ها را افزایش داده که در نتیجه این سلول‌ها می‌توانند با عفونت‌ها مبارزه کرده و بافت‌ها را ترمیم کنند (شکل ۱۴-۴، ۱۶-۴ و همچنین شکل ۳-۳ را ببینید). فراخوانی لکوسیت در فصل ۳ شرح داده شده است و در اینجا فقط به صورت خلاصه توصیف می‌شود.

سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌های پس‌مویرگی (post capillary venule endothelial cells) بروز سطحی ملکول‌های چسبان برای لکوسیت‌ها را افزایش می‌دهند. بروز سلکتین - E و لیگاندهای اینتگرین‌ها، از جمله ICAM1 (intercellular adhesion molecule 1) و VCAM1 (vascular cell adhesion molecule 1) با فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری مانند NF-κB توسط TNF و IL-1 القا می‌شود. سلکتین- P در گرانول‌های سیتوپلاسمی سلول اندوتلیال ذخیره شده و می‌تواند در پاسخ به ترومبین تولید شده توسط آبشار انعقادی به سطح سلول انتقال یابد.

TNF و IL-1 همچنین سلول‌های متعددی را تحریک می‌نمایند تا کموکاین‌هایی همچون CXCL8 و CCL2 را ترشح نمایند. این کموکاین‌ها به ترتیب به پذیرنده‌هایی بر سطح نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها متصل می‌شوند. همان‌طور که در فصل ۳ توضیح داده شد، این کموکاین‌ها میل پیوندی اینتگرین‌های لکوسیتی را برای لیگاندهایشان افزایش می‌دهند و حرکت جهت‌دار لکوسیت‌ها را تحریک می‌نمایند. نتیجه افزایش بروز سلکتین، اینتگرین و کموکاین، افزایش چسبندگی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به‌سلول‌های اندوتلیال و مهاجرت آنها از دیوارهٔ عروق است. لکوسیت‌هایی که در بافت‌ها تجمع می‌یابند یک ارتشاح التهابی را به وجود می‌آورند. اعمال TNF بر روی اندوتلیوم و لکوسیت‌ها جهت پاسخ‌های التهابی موضعی به میکروب‌ها ضروری می‌باشد. اگر مقادیر ناکافی TNF وجود داشته باشد (برای مثال در بیماران درمان شده با داروهای مهارکنندهٔ TNF یا در موش‌های حذف ژن شدهٔ TNF)، نتیجه نقص در کنترل عفونت‌ها خواهد بود.

علاوه بر این، TNF، IL-1 و IL-6 تولید شده در جایگاه‌های التهابی، ممکن است وارد خون شده و به مغز استخوان تحویل داده شوند؛ معمولاً در مغز استخوان این دو سایتوکاین تولید نوتروفیل‌ها را از پیش‌سازهای مغز استخوان و آزادسازی نوتروفیل‌های بالغ را به خون به صورت هماهنگ با فاکتورهای محرک کلونی (CSFs) افزایش می‌دهند. در این مسیر، این سایتوکاین‌ها، عرضه سلول‌هایی را که می‌توانند به جایگاه‌های عفونت فراخوانده شوند، افزایش می‌دهند و لکوسیت‌هایی را که در طول واکنش‌های التهابی مصرف شده‌اند را جایگزین می‌نماید (شکل ۱۶-۴ را ببینید).

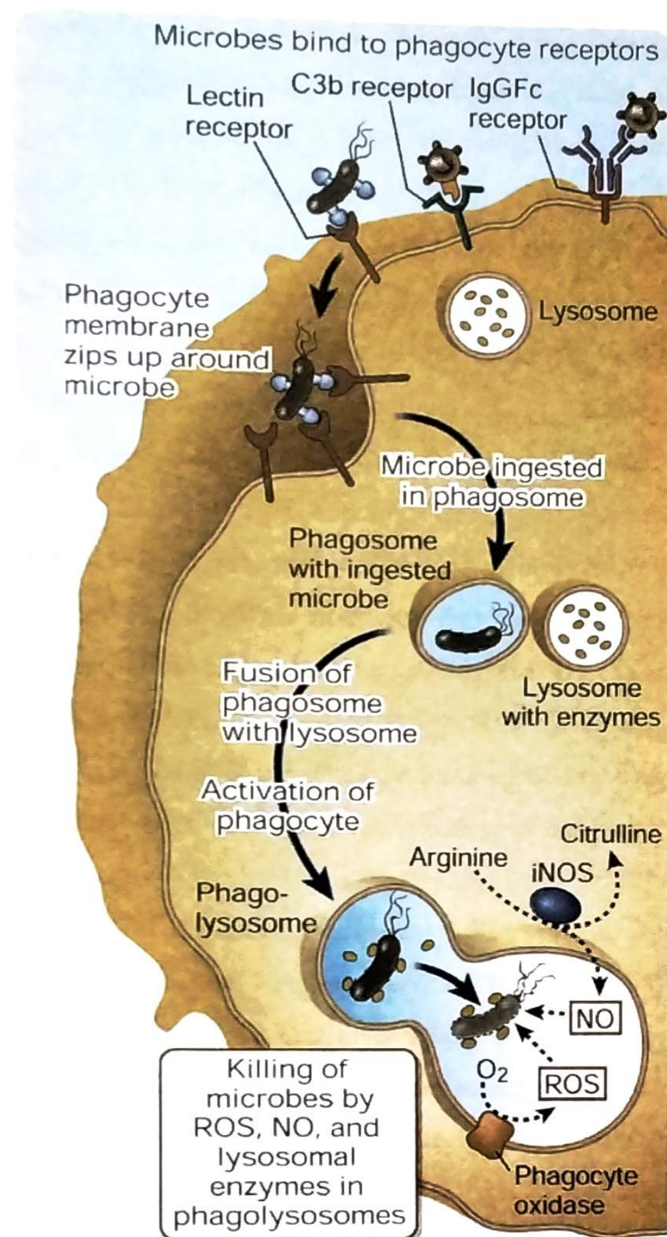
به طور کلی اولین لکوسیت که به جایگاه‌های التهاب فراخوانده می‌شود، نوتروفیل است به علت اینکه فراوان‌ترین لکوسیت در خون بوده و پاسخگوی سریع به سیگنال‌های کموتاکتیک می‌باشد. تعداد منوسیت‌های خون که در بافت به ماکروفاژ تبدیل می‌شوند، با گذشت زمان در بافت افزایش می‌یابند و ممکن است جمعیت غالب در برخی واکنش‌ها شوند. نوتروفیل‌ها و منوسیت‌های مشتق از ماکروفاژها فاگوسیتوز انجام داده و میکروب‌ها را می‌کشند، که بعداً شرح داده می‌شود، و این عملکردها با اپسونیزاسیون میکروب‌ها به وسیله پروتئین‌های کمپلمان، آنتی‌بادی‌ها، و دیگر واسطه‌های محلول ایمنی ذاتی افزایش می‌یابد. علاوه بر این، فاگوسیت‌های فراخوانده شده، مخصوصاً ماکروفاژها، با ترشح سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های التهابی بیشتر، که باعث افزایش فراخوانی لکوسیت‌های بیشتر شده و پاسخ‌های التهابی را افزایش می‌دهند، به میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده پاسخ می‌دهند. التهاب حاد می‌تواند در عرض چند دقیقه تا چند ساعت گسترش یابد و برای روزها دوام داشته باشد. التهاب مزمن روندی است که بعد از التهاب حاد، در صورتی که عفونت حذف نشود یا آسیب بافتی به طول انجامد، آغاز می‌شود. این نوع التهاب معمولاً شامل فراخوانی و فعال‌شدن منوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها است. غالباً جایگاه‌های التهاب مزمن دچار ترمیم بافتی همراه با آنژیوژنز و فیبروز می‌شوند. اگرچه محرک‌های ایمنی ذاتی در التهاب مزمن مشارکت می‌نمایند، سیستم ایمنی آداپتیو نیز معمولاً در این روند دخیل می‌باشد و سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های T، محرک‌های قوی التهاب مزمن هستند (فصل ۱۰ را ببینید).

فرو بردن و کشتن میکروب‌ها توسط فاگوسیت‌های فعال

نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها که به جایگاه‌های عفونت فرا

خوانده می‌شوند، میکروب‌ها را با فرآیند فاگوسیتوز به درون وزیکول‌های خود فرو می‌برند و آنها را تخریب می‌نمایند (شکل ۱۷-۴). فاگوسیتوز روند فعال و وابسته به انرژی بلعیدن ذرات بزرگ (با قطر بیش از $0/5\mu m$) به درون وزیکول‌ها است. وزیکول‌های فاگوسیتیک با لیزوزوم‌ها ادغام می‌شوند و اجسام بلعیده شده تخریب می‌شوند. در این مسیر، مکانیسم‌های کشتن که می‌توانند به صورت بالقوه به فاگوسیت آسیب برسانند، از بقیهٔ قسمت‌های سلول جدا می‌باشند.

نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها پذیرنده‌هایی بارز می‌کنند که به صورت اختصاصی میکروب‌ها را شناسایی می‌نمایند و اتصال میکروب‌ها به این پذیرنده‌ها اولین مرحله در فاگوسیتوز می‌باشد. بعضی از این پذیرنده‌ها، پذیرنده‌های شناساگر الگو هستند از جمله لکتین‌های نوع C و پذیرنده‌های رفتگر که ما قبلاً درباره آنها بحث کردیم. پذیرنده‌های شناساگر الگو می‌توانند تنها در فاگوسیتوز میکروارگانیسم‌هایی شرکت کنند که الگوهای مولکولی ویژه‌ای نظیر مانوز برای پذیرنده مانوز را عرضه می‌کنند. فاگوسیت‌ها همچنین دارای پذیرنده‌هایی با میل پیوندی بالا برای اپسونین‌های خاصی از جمله مولکول‌های آنتی‌بادی، پروتئین‌های کمپلمان و لکتین‌های پلاسما هستند؛ این پذیرنده‌ها برای فاگوسیتوز تعداد زیادی از میکروب‌های مختلف که با اپسونین‌ها پوشیده می‌شوند، ضروری می‌باشند. یکی از کارآمدترین سیستم‌های اپسونیزه کننده میکروب‌ها، پوشیده شدن آنها با آنتی‌بادی‌ها است. فاگوسیت‌ها، پذیرنده‌های Fc با میل پیوندی بالا به نام $Fc\gamma RI$ را بارز می‌کنند که برای یک نوع آنتی‌بادی به نام IgG اختصاصی است (به فصل ۵ و ۱۳ نگاه کنید). بنابراین، در صورتی که فردی با ساختن آنتی‌بادی‌های IgG علیه آنتی‌ژن‌های میکروبی، به یک عفونت پاسخ دهد، مولکولهای IgG به این آنتی‌ژن‌ها متصل شده و انتهای Fc آنتی‌بادی متصل شده به آنتی‌ژن، با $Fc\gamma RI$ بر سطح فاگوسیت‌ها، واکنش متقابل نشان داده و منجر به فاگوسیتوز مؤثر میکروب‌ها می‌شود. فاگوسیتوز وابسته به آنتی‌بادی نشان دهنده یک ارتباط بین ایمنی ذاتی و آداپتیو می‌باشد؛ آنتی‌بادی‌ها فرآوردهٔ سیستم ایمنی آداپتیو (لنفوسیت‌های B) می‌باشند که از سلول‌های اجرائی سیستم ایمنی ذاتی (فاگوسیت‌ها) جهت انجام اعمال محافظتی خود استفاده می‌نمایند.



شکل ۱۷-۴. فاگوسیتوز و تخریب میکروب‌ها در درون سلول. میکروب‌ها به وسیلهٔ پذیرنده‌های غشائی مختلف فاگوسیت‌ها بلعیده می‌شوند؛ تعدادی از آنها مستقیماً به میکروب‌ها اتصال می‌یابند و بقیه به میکروب‌های اپسونیزه شده متصل می‌شوند. میکروب‌ها به درون فاگوزوم‌ها فرو برده می‌شوند و سپس فاگوزوم‌ها با لیزوزوم‌ها ادغام می‌شوند تا فاگولیزوزوم‌ها را به وجود آورند که میکروب‌ها در آنجا توسط میانجی‌های فعال اکسیژن و نیتروژن و آنزیم‌های پروتئولیتیک از بین برده می‌شوند. iNOS, inducible nitric oxide synthase; NO, nitric oxide; ROS, reactive oxygen species; IgG, Immunoglobulin G.

زمانی که یک میکروب یا ذره‌ای به پذیرنده‌های سطح فاگوسیت‌ها متصل می‌شود، غشای پلاسمایی در ناحیه پذیرنده‌ها، شروع به فرورفتن درون خود می‌کند و یک برآمدگی فنجانی‌شکل در اطراف میکروب، ایجاد می‌نماید. زمانی که اندازهٔ غشای برآمده فنجانی از قطر ذره بیشتر شود، قسمت بالای فنجان بسته می‌شود و قسمت داخلی فنجان باریک می‌شود تا یک وزیکول داخل سلولی «از درون به بیرون» (inside-out) را به وجود آورد (به شکل ۱۷-۴ نگاه کنید). این وزیکول، فاگوزوم نامیده می‌شود و حاوی ذرهٔ بیگانهٔ بلعیده شده می‌باشد و از غشای پلاسمایی جدا می‌شود. پذیرنده‌های سطحی فاگوسیت‌ها، همچنین سیگنالهای فعال‌سازی را ارسال می‌کنند که فعالیت‌های میکروب‌کشی فاگوسیت‌ها را تحریک می‌کنند. میکروب‌های بلعیده‌شده همانطوری که بعداً ذکر خواهد شد، از بین می‌روند و به طور همزمان پپتیدهایی از پروتئینهای میکروبی تولید می‌شوند که به لنفوسیتهای T عرضه می‌گردند تا سبب آغاز پاسخهای ایمنی آداپتیو گردند (فصل ۶ را ببینید).

نوتروفیلها و ماکروفاژهای فعال‌شده با عملکرد مولکول‌های میکروب‌کش در فاگولیزوزوم‌ها، میکروبهای فاگوسیت‌شده را از بین می‌برند (به شکل ۱۷-۴ نگاه کنید). سیگنال‌ها از پذیرنده‌های متعددی شامل پذیرنده‌های شناساگر الگو (مانند TLRها)، پذیرنده‌های اپسونین (مانند پذیرنده‌های Fc و C3) و پذیرنده‌های سایتوکاین‌ها (به ویژه IFN-γ) و CD40، به طور هماهنگ عمل می‌کنند تا فاگوسیتها را به منظور از بین‌بردن میکروب‌های فاگوسیت شده فعال نمایند. ادغام‌شدن واکوئل‌های فاگوسیتی (فاگوزومها) با لیزوزومها منجر به تشکیل فاگولیزوزم‌ها می‌شود که در آنجا مکانیسم‌های میکروب‌کشی تمرکز یافته‌اند. مشخص شده است که سه نوع از مولکول‌های میکروب‌کش مهمتر می‌باشند.

- ***واسطه‌های فعال اکسیژن (ROS).*** نوتروفیل‌های فعال‌شده، و به میزان کمتر ماکروفاژها، اکسیژن مولکولی را به واسطه‌های فعال اکسیژن (reactive oxygen species [ROS]) تبدیل می‌کنند که عوامل اکسیدکنندهٔ بسیار فعالی همراه با رادیکال‌های آزاد هستند و میکروبها (و سایر سلولها) را از بین می‌برند. نخستین سیستم تولیدکنندهٔ رادیکال آزاد، سیستم اکسیداز فاگوسیتی است. اکسیداز فاگوسیتی، انزیمی با چندین زیرواحد می‌باشد که این زیرواحدها به طور عمده در غشاء فاگولیزوزومی فاگوسیتهای فعال‌شده سرهم می‌شوند. اکسیداز فاگوسیتی توسط محرکهای متعدد نظیر IFN-γ و سیگنالهای ارسالی از TLRها فعال می‌گردد. عمل این آنزیم، احیاء اکسیژن مولکولی به ROS مانند رادیکالهای سوپراکسید می‌باشد و در این واکنش شکل احیاء شده نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) یعنی NADPH به عنوان کوفاکتور عمل می‌کند. سوپراکسید به صورت آنزیمی دچار دیسموتاسیون می‌شود و پراکسید ئیدروژن تولید می‌شود و پراکسید ئیدروژن توسط آنزیم میلوپراکسیداز جهت تبدیل یون‌های هالید غیرواکنشگر طبیعی به اسیدهای هیپوهالوس واکنشگر بکار می‌رود که برای باکتریها سمی هستند. فرآیند تولید ROS را **انفجار تنفسی** (respiratory burst) می‌نامند، چون نیاز به مصرف اکسیژن (تنفس سلولی) دارد. بیماری به نام **بیماری گرانولوماتوز مزمن (chronic granulomatous disease)**، در اثر نقص ژنتیکی در یکی از اجزاء آنزیم اکسیداز فاگوسیتی به وجود می‌آید. این نقص توانایی نوتروفیلها در از بین‌بردن انواع خاصی از باکتری‌ها را دچار اختلال می‌کند (به فصل ۲۱ نگاه کنید).
- ***اکسید نیتریک (NO).*** ماکروفاژها توسط عملکرد آنزیمی به نام inducible nitric oxide synthase (iNOS) میانجی‌های واکنشگر نیتروژن به ویژه اکسید نیتریک (NO) را تولید می‌کنند. iNOS یک آنزیم سیتوزولی است که در ماکروفاژهای در حال استراحت وجود ندارد ولی در پاسخ به فرآورده‌های میکروبی که TLRها را فعال می‌کنند و به ویژه همراه با IFN-γ تولید می‌شود. iNOS تبدیل آرژینین به سیترولین را کاتالیز می‌کند و گاز NO آزاد می‌شود که آزادانه انتشار می‌یابد. اکسید نیتریک تولید شده ممکن است با پراکسید ئیدروژن یا سوپراکسید تولیدشده توسط اکسیداز فاگوسیتی، در فاگولیزوزومها ترکیب می‌شود تا

رادیکال‌های پراکسی نیتریت بسیار واکنشگر را به‌وجود آورد که قادر به کشتن میکروب‌ها هستند. همکاری و اثرات هم‌افزایی ROS و NO توسط یافته‌های به دست آمده از موش‌های حذف ژن شده فاقد iNOS و اکسیداز فاگوسیتی که حساسیت بیشتری به عفونت‌های باکتریایی در مقایسه با حیوانات فاقد اکسیداز فاگوسیتی یا iNOS داشتند، تأیید شد.

- ***آنزیم‌های پروتئولیتیک.*** نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای فعال شده، آنزیم‌های پروتئولیتیک مختلفی در فاگولیزوزوم‌ها، تولید می‌کنند که باعث تخریب میکروب‌ها می‌شوند. یکی از آنزیم‌های مهم در نوتروفیل‌ها، الاستاز می‌باشد که یک سرین پروتئاز وسیع‌الطیف شناخته شده است که برای کشتن انواع بسیاری از باکتری‌ها مورد نیاز است. آنزیم مهم دیگر، کاتپسین G می‌باشد. مطالعات در موش‌های فاقد ژن (knockout)، اثبات نموده که به این آنزیم‌ها در کشتن باکتری‌ها توسط فاگوسیت‌ها، نیاز مبرم می‌باشد. همان‌طور که پیشتر شرح داده شد، میکروب‌ها می‌توانند درون ماکروفاژها هنگامی که این سلول‌ها متحمل پیروپتوزیس به واسطه اینفلامازوم می‌گردند نیز کشته شوند.

نوتروفیل‌ها همچنین با بیرون راندن (extruding) محتوای گرانولی و DNA خود، میکروب‌ها را می‌کشند. این محتویات رشته‌های خارج سلولی ایجاد می‌کنند که باکتری‌ها و قارچ‌ها روی آنها به دام افتاده و کشته می‌شوند. محتوای خارج شده که **تله‌های خارج سلولی نوتروفیل** (neutorphil extracellular traps) یا NETs نامیده می‌شوند، متشکل از رشته‌های DNA و هیستون‌ها می‌باشد که به غلظت‌های بالایی از محتوای گرانولی ضد میکروبی شامل لیزوزیم، الاستاز و دیفنسین‌ها متصل هستند. تشکیل NET نیازمند سیترولینه شدن هیستون‌ها توسط آنزیم پپتیدیل آرژینین دآمیناز peptidylarginine deiminase یا PAD4)، همچنین سرین پروتئاز الاستاز، میلوپراکسیداز و فاگوسیت اکسیداز نوتروفیلی می‌باشد. بیرون‌اندازی محتوای هسته‌ای در طی شکل‌گیری NET منجر به مرگ سلول نوتروفیل شده که به عنوان نتوزیس (NETosis) مطرح می‌باشد. اهمیت NETها در حفاظت ذاتی علیه عفونت‌ها نامشخص باقی مانده است، اما شواهد در حال پیشرفت نشان می‌دهند که تشکیل بیش از اندازهٔ NET در اتوایمنی و بیماری‌های التهابی دیگر شرکت می‌کند.

نقش ماکروفاژها در ترمیم بافت

التهاب حاد اغلب با مرگ سلول‌های میزبان همراه است، مانند سلول‌های بافتی کشته شده توسط میکروب‌ها یا به واسطه آسیب جانبی (collateral damage) ناشی از فعالیت‌های میکروب‌کشی لکوسیت‌های فراخوانده شده. به محض اینکه عوامل مهاجم حذف شدند، بافت آسیب دیده باید ترمیم شود. ماکروفاژها به دلیل داشتن چندین عملکرد نقش مهمی در روند ترمیم دارند. ماکروفاژها سلول‌های مرده را پاکسازی می‌کنند و فاکتورهای رشدی ترشح می‌کنند که بازسازی (regeneration) و آنژیوژنز را افزایش می‌دهد. ماکروفاژها $TGF\beta$ و سایتوکاین‌های دیگری را نیز ترشح می‌کنند که ساخت کلاژن را توسط فیبروبلاست‌ها تحریک کرده، و بنابراین تشکیل بافت اسکار را برای جایگزین کردن بخش‌های آسیب دیده افزایش می‌دهند. ماکروفاژهای فعال شده از طرق مختلف مسئول عملکردهای متفاوتی هستند: ماکروفاژهای فعال شده به طریق کلاسیک میکروب‌کش هستند و التهاب را در ابتدای واکنش افزایش می‌دهند، و سپس ماکروفاژهای فعال شده به طریق آلترناتیو ترمیم بافتی را افزایش میدهند. این مسیرهای فعال شدن ماکروفاژها با جزئیات بیشتر در فصل ۱۰ مورد بحث قرار می‌گیرند.

عواقب سیستمیک و پاتولوژیک التهاب

TNF، IL-1 و IL-6 تولید شده در طی پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت یا آسیب بافتی، دارای اثرات سیستمیک می‌باشند که در دفاع میزبان مشارکت می‌نمایند و مسئول تعداد زیادی از علائم بالینی عفونت و بیماری التهابی می‌باشند (شکل ۱۶-۴ را ببینید).

- ***تب (fever).*** TNF و IL-1 بر روی هیپوتالاموس عمل می‌کنند تا افزایش در درجه حرارت بدن (تب) را القاء نمایند. بنابراین این سایتوکاین‌ها تب‌زاهای درون‌زاد (endogeneus pyrogens) نامیده می‌شوند (یعنی عوامل ایجادکنندهٔ تب منشأ گرفته از میزبان، تا از LPS

که به عنوان تب‌زای برون‌زاد یا منشأ گرفته از میکروب می‌باشد، تمیز داده شوند). این تمایز عمدتاً به دلیل اهمیت تاریخی است زیرا ما هم اکنون می‌دانیم که حتی LPS از طریق تولید سایتوکاین‌های TNF و IL-1 تب را القاء می‌کند. این سایتوکاین‌ها تولید پروستاگلاندین‌ها را در سلول‌های هیپوتالاموسی افزایش می‌دهند، و پروستاگلاندین‌ها تولید انتقال دهنده‌های عصبی (نوروترانسمیترها) را تحریک کرده که با کاهش از دست دادن گرما (از طریق انقباض عروقی) و افزایش تولید گرما (از طریق اثراتی بر ماهیچه اسکلتی و چربی) درجه حرارت پایدار بدن را به سطح بالاتر تنظیم می‌کنند. مهارکننده‌های سنتز پروستاگلاندین همچون آسپیرین تب را توسط مهار عملکرد این سایتوکاین‌ها کاهش می‌دهند. نقش تب در دفاع میزبان به خوبی مشخص نشده است اما ممکن است در ارتباط با افزایش اعمال متابولیک سلول‌های ایمنی، نقص در اعمال متابولیک میکروب‌ها و تغییرات در رفتار میزبان تب‌دار باشد که خطر بدترشدن عفونت و آسیب را کاهش می‌دهد.

- ***لکوسیتوز (Leukocytosis).*** TNF، IL-1 و IL-6 تولید شده در جایگاه‌های التهابی به مغز استخوان گردش کرده و آزادسازی نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها را افزایش می‌دهند، سایتوکاین‌های دیگر به نام فاکتورهای محرک کلنی (فصل ۲ را ببینید) تولید این سلول‌ها را تحریک کرده که در نتیجه منجر به تعداد افزایش یافته سلول‌های سفید در خون می‌شود (لکوسیتوز). این فرآیند مهاجرت لکوسیت‌ها را به بافت‌ها افزایش می‌دهد که می‌تواند به دفاع ضد میکروبی کمک کند اما همچنین می‌تواند در آسیب التهابی به بافت‌ها نیز مشارکت نماید.
- ***پاسخ فاز حاد.*** TNF، IL-1 و IL-6 هپاتوسیت‌ها را به تولید پروتئین‌های فاز حاد ازجمله CRP، SAP و فیبرینوژن تحریک نموده که به داخل خون ترشح می‌شوند. افزایش سطوح پلاسمایی این پروتئین‌ها از نظر بالینی معمولاً به عنوان علائم عفونت یا روندهای التهابی دیگر مورد استفاده قرار می‌گیرد. پنتراکسین‌ها CRP و SAP، همان‌طور که پیشتر در این فصل اشاره شد، نقش‌های حفاظتی در عفونت‌ها بازی می‌نمایند و فیبرینوژن، پیش‌ساز فیبرین، در هموستاز و ترمیم بافتی مشارکت می‌کند.

در عفونت‌های شدید، ممکن است TNF به مقدار زیاد تولید شود و اختلالات بالینی و پاتولوژیک سیستمیک را ایجاد کند. اگر محرک تولید سایتوکاین به اندازهٔ کافی قوی باشد، مقادیر زیادی از TNF ممکن است ساخته شود، وارد جریان خون شده، و در جایگاه‌های دوردست عمل نماید (شکل ۱۶-۴ را مشاهده نمائید). اعمال سیستمیک اصلی TNF به شرح زیر می‌باشند:

- TNF قابلیت انقباض عضله قلب و تون (tone) عضلات صاف رگ‌ها را مهار می‌نماید و باعث افت شدید فشارخون یا شوک می‌شود.
- TNF ترومبوز داخل عروقی ایجاد می‌کند که دلیل عمدهٔ آن، از بین‌رفتن خواص ضدانعقادی طبیعی اندوتلیوم می‌باشد. TNF بروز فاکتور بافتی را بر سطح سلول‌های اندوتلیال تحریک می‌کند که فعال‌کنندهٔ قوی انعقاد خون است و از بروز ترومبومودولین که مهارکنندهٔ انعقاد خون می‌باشد، جلوگیری می‌کند. این تغییرات اندوتلیال با فعال‌شدن نوتروفیل‌ها تشدید می‌شوند و منجر به تشکیل توده‌هائی از این سلول‌ها در رگ‌ها می‌گردند.
- تولید طولانی‌مدت TNF سبب تحلیل سلول‌های عضلانی و چربی یعنی کاشکسی می‌شود. این تحلیل به علت سرکوب‌شدن اشتها در اثر TNF و کاهش ساخته‌شدن لیپوپروتئین لیپاز می‌باشد، این آنزیم برای آزادسازی اسیدهای چرب از لیپوپروتئین‌های گردش خون ضروری است. در نتیجه اسیدهای چرب می‌توانند مورد استفاده بافت‌ها قرار گیرند.

یک عارضه سیستمیک عفونت شدید، معمولاً باکتریایی یا قارچی سندرمی به نام **سپسیس** است که از نظر بالینی با تب، افزایش سرعت ضربان قلب و تنفس، ناهنجاری‌های متابولیک و اختلالات ذهنی مشخص می‌گردد. عفونت ممکن است شامل میکروب‌های موجود در خون باشد، اما این موضوع در بسیاری از موارد ثابت شده نیست. سپسیس باکتریال اغلب به وسیلهٔ LPS (که اندوتوکسین نیز نامیده می‌شود) و از باکتری‌های گرم منفی آزاد می‌گردد یا لیپوتیکوئیک اسید

تولید شده از باکتری‌های گرم مثبت آغاز می‌گردد که ممکن است به جریان خون نیز وارد شوند. سپس ارسال سیگنال TLR القاء شده با LPS یا لیپوتئیکوئیک اسید، در سلول‌های بسیاری از اندام‌ها باعث تولید TNF و سایتوکاین‌های دیگر از جمله IL-12، IFN-γ و IL-1 می‌شود. در شدیدترین شکل سپسیس به نام **شوک سپتیک**، کلاپس عروقی و انعقاد داخل عروقی متنشر وجود دارد که به وسیلهٔ اثرات سطوح بالای TNF که پیش از این توضیح داده شد ایجاد می‌گردد. غلظت TNF سرمی می‌تواند پیش‌بینی‌کنندهٔ نتیجهٔ نهایی سپسیس شدید باشد. شوک سپتیک را می‌توان با تجویز LPS، لیپوتئیکوئیک اسید یا TNF در حیوانات آزمایشگاهی، ایجاد کرد. آنتاگونیست‌های TNF می‌توانند جلوی مرگ را در مدل‌های تجربی بگیرند ولی کارآزمایی‌های بالینی با آنتی‌بادی‌های ضد TNF یا پذیرنده‌های محلول TNF اثرات مفیدی را در بیماران مبتلا به سپسیس نشان نداده‌اند. علت این عدم موفقیت در درمان روشن نیست ولی احتمالاً ناشی از این واقعیت است که سایر سایتوکاین‌ها نیز پاسخ‌هایی نظیر TNF ایجاد می‌کنند.

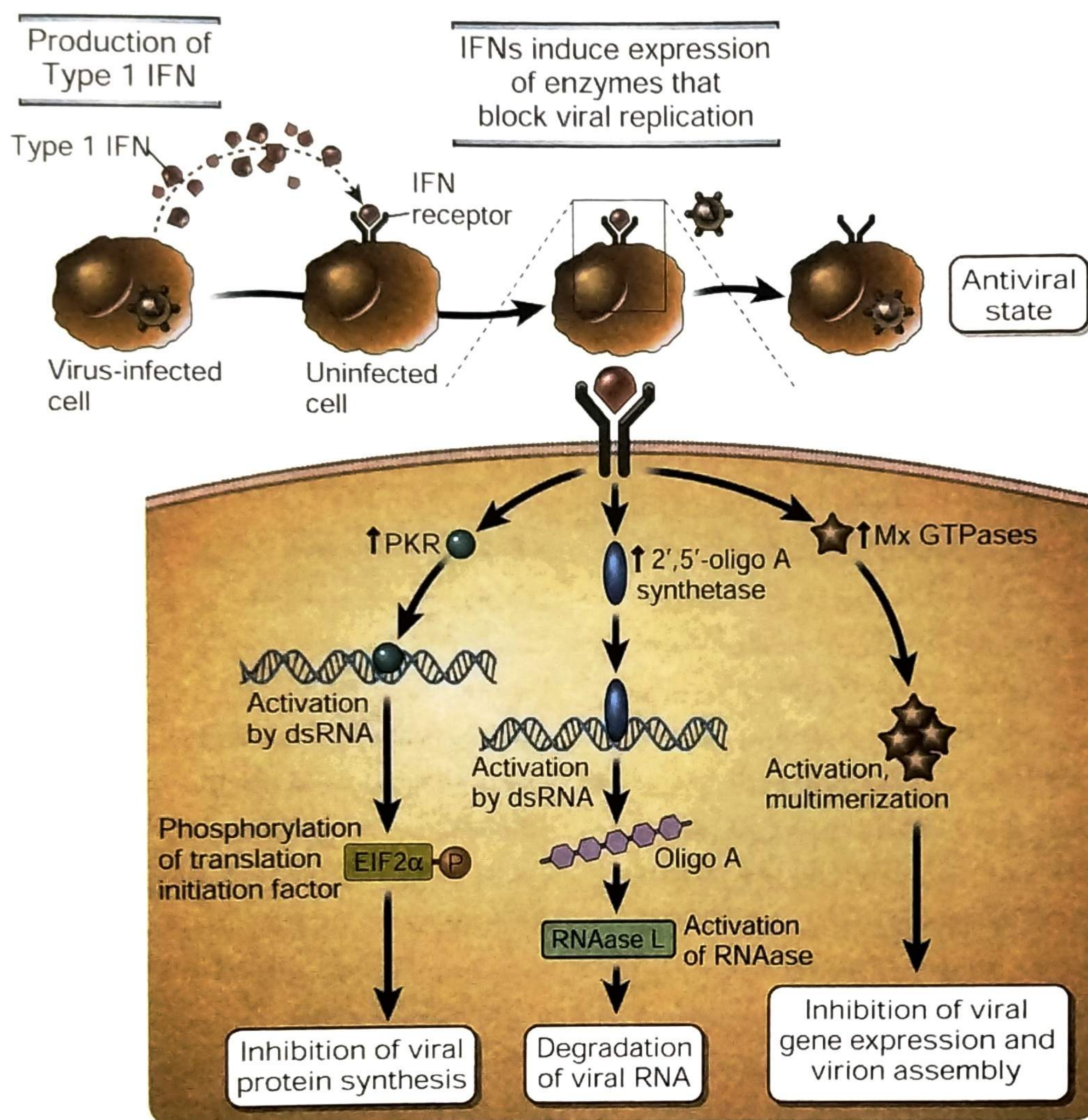
یک سندرم مشابه با شوک سپتیک ممکن است به عنوان یک عارضهٔ اختلالات غیرعفونی مانند سوختگی‌های شدید، تروما، پانکراتیت و دیگر شرایط وخیم رخ دهد. این مورد سندرم پاسخ التهابی سیستمیک systemic inflammatory response syndrome (SIRS) نام دارد.

التهاب حاد ممکن است باعث آسیب بافتی شود زیرا مکانیسم‌های اجرائی که لکوسیت‌ها استفاده می‌نمایند تا میکروب‌ها را از بین ببرند، برای بافت‌های میزبان نیز سمی می‌باشند. آنزیم‌های پروتئولیتیک ROS و NO تولید شده توسط فاگوسیت‌های تجمع یافته در جایگاه عفونت، می‌توانند در صورت تولید در مقادیر زیاد، به سلول‌های میزبان آسیب برسانند و ماتریکس خارج سلولی را تخریب نمایند؛ این آسیب به خصوص اگر میکروب‌ها در برابر از بین‌رفتن مقاومت نمایند و به تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی ادامه دهند مشاهده می‌شود. در حقیقت حداقل بخشی از روند پاتولوژیک همراه با عفونت‌ها به دلیل پاسخ‌های التهابی و نه به دلیل اثرات سمی مستقیم میکروب‌ها می‌باشند. التهاب حاد همچنین باعث آسیب بافتی در بیماری‌های خودایمن می‌شود که در این مورد نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها تجمع می‌یابند و به دنبال تحریک سیستم ایمنی آداپتیو توسط آنتی‌ژن‌های خودی، فعال می‌شوند (فصل ۱۵ را مشاهده نمائید). همچنین در التهاب القاءشده توسط عفونت‌ها، TNF، IL-1، IL-6 و IL-12 القاءکننده‌های اصلی التهاب در بیماری خودایمنی می‌باشند. آنتاگونیست‌های ضد همهٔ این سایتوکاین‌ها و یا ضد پذیرنده‌های آنها در حال استفاده کلینیکی هستند تا التهاب را در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی همچون در آرتریت روماتوئید، بیماری التهابی روده و پسوریازیس کاهش دهند.

پاسخ ضدویروسی

مسیر اصلی سیستم ایمنی ذاتی جهت متوقف ساختن عفونت‌های ویروسی، القای بروز اینترفرون‌های نوع I می‌باشد که مهمترین عملکرد آنها مهار تکثیر ویروسی است. در ابتدای فصل در رابطه با اینکه چگونه چندین پذیرندهٔ شناساگر الگو همچون برخی TLR ها، NLR ها، RLR ها و CDSها سیگنال‌هایی ایجاد می‌نمایند که بروز ژن IFN-α و IFN-β را در تعداد زیادی از سلول‌های مختلف تحریک می‌کنند، بحث شد. اینترفرون‌های نوع I از این سلول‌ها ترشح می‌شوند و بر روی سلول‌های دیگر عمل می‌نمایند تا از گسترش عفونت ویروسی جلوگیری نمایند. در این بخش، ما ویژگی‌های اینترفرون‌های نوع I و اثرات ضدویروسی این سایتوکاین‌ها را شرح خواهیم داد (شکل ۱۸-۴). اینترفرون‌های نوع III اعمال ضد ویروسی اینترفرون‌های نوع I را تقلید می‌کنند و از چهار عضو از خانواده IFN-γ تشکیل شده‌اند که اینترفرون‌های ضد ویروسی اصلی ساخته شده توسط بسیاری از سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های DC می‌باشند.

اینترفرون‌های نوع I یک خانوادهٔ بزرگ از سایتوکاین‌هایی هستند که از نظر ساختاری با یکدیگر مرتبط می‌باشند و پاسخ ایمنی ذاتی اولیه به عفونت‌های ویروسی را میانجی‌گری می‌نمایند. واژهٔ اینترفرون به دلیل توانایی این سایتوکاین‌ها در ایجاد تداخل (interfere) با تکثیر ویروسی، انتخاب شده است. انواع زیادی از اینترفرون‌های نوع I وجود دارند که همگی دارای تشابه ساختاری قابل توجه هستند و توسط ژن‌هایی در یک مجموعهٔ منفرد بر روی کروموزوم ۹ کد می‌شوند. مهمترین



شکل ۱۸-۴. اعمال بیولوژیک اینترفرون‌های نوع I. IFNهای نوع I ($IFN\text{-}\beta$, $IFN\text{-}\alpha$) به وسیلهٔ سلول‌های آلوده به ویروس در پاسخ به سیگنال‌دهی TLR داخل سلولی و سایر حسگرهای RNA ویروسی تولید می‌شوند. اینترفرون‌های نوع I، به پذیرنده موجود بر سطح سلول غیرآلوده مجاور متصل شده و مسیرهای سیگنال‌رسانی JAK-STAT را فعال می‌کنند. این مسیرهای سیگنال‌رسانی بروز ژن‌هایی را القا می‌کنند که محصولاتشان در تکثیر ویروسی تداخل ایجاد می‌نمایند. همچنین IFNهای نوع یک، به پذیرنده‌های سطح سلول‌های آلوده متصل شده و بروز ژن‌هایی را القا می‌کنند که محصولاتشان حساسیت سلول را به کشته‌شدن به واسطه CTL افزایش می‌دهند.

PKR, Double stranded RNA-activated protein kinase; dsRNA, Double-stranded RNA

اینترفرون‌های نوع I در دفاع ویروسی، $IFN\text{-}\alpha$، که شامل ۱۳ پروتئین مرتبط با یکدیگر می‌باشند، و $IFN\text{-}\beta$، که یک پروتئین منفرد است می‌باشند. سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئید منابع اصلی $IFN\text{-}\alpha$ می‌باشند اما این سایتوکاین همچنین ممکن است توسط فاگوسیت‌های تک هسته‌ای نیز تولید شود. $IFN\text{-}\beta$ توسط تعداد زیادی از سلول‌ها در پاسخ به عفونت ویروسی تولید می‌شود. قوی‌ترین محرک سنتز اینترفرون نوع I، اسیدهای نوکلئیک میکروبی می‌باشند. یادآوری می‌شود که پذیرنده‌های شبه ـ RIG و حسگرهای DNA در سیتوزول و TLR های ۳، ۷، ۸ و ۹ در وزیکول‌های

اندوزومی، اسیدهای نوکلئیک میکروبی را شناسایی می‌نمایند؛ و مسیرهای سیگنال‌رسانی را آغاز می‌کنند که خانوادهٔ فاکتورهای نسخه‌برداری IRF، را فعال می‌سازند و این فاکتورها، بروز ژنی اینترفرون نوع I را القاء می‌نمایند (شکل ۳-۴).

پذیرنده اینترفرون‌های نوع I که به هر دو نوع IFN-α و IFN-β متصل می‌شود، هترودایمری از دو پلی‌پپتید مرتبط با یکدیگر از نظر ساختاری به نام‌های IFNAR1 و IFNAR2 می‌باشد که روی همهٔ سلول‌های هسته‌دار بارز می‌شود. این پذیرنده سیگنال‌هایی ارسال می‌نماید تا فاکتورهای نسخه‌برداری STAT1، STAT2 و IRF9 را فعال نمایند که این فاکتورها بروز چندین ژن متفاوت را القاء می‌کنند که فرآورده‌های پروتئینی آنها در دفاع ضد ویروسی به روش‌های مختلف مشارکت می‌کنند:

- اینترفرون‌های نوع I نسخه‌برداری از چندین ژن را فعال می‌نمایند که در سلول‌ها مقاومت نسبت به عفونت ویروسی به نام حالت ضدویروسی ایجاد می‌نماید (شکل ۱۸-۴). ژن‌های القاء شده توسط اینترفرون نوع I شامل سرین/ ترئونین پروتئین کیناز فعال شده توسط RNA دورشته‌ای (PKR)، که وقایع نسخه‌برداری و ترجمه ویروس را مهار می‌نماید و همچنین ′۲ و ′۵ اولیگوآدنیلات سنتتاز و RNase L که تجزیه RNA ویروس را القاء می‌کنند، می‌باشند. عمل ضدویروسی اینترفرون نوع I عمدتاً یک عمل پاراکرین می‌باشد که در آن یک سلول آلوده ویروسی یا یک DC پلاسماسیتوئید فعال شده با PAMPهای ویروسی اینترفرون ترشح می‌نماید تا بر روی سلول‌های مجاور که هنوز آلوده نشده‌اند اثر بگذارد و از آنها محافظت نماید. اثرات اینترفرون‌های نوع I اختصاصی بیان ژن ویروسی نمی‌باشند و بخشی از توانایی این سایتوکاین‌ها در مهار انتشار عفونت به واسطهٔ سمیت آنها برای سلول‌های میزبان است که نزدیک سلول‌های آلوده می‌باشند. اینترفرون ترشح شده توسط یک سلول آلوده ممکن است به صورت اتوکرین نیز عمل نماید تا تکثیر ویروس را در همان سلول آلوده مهار کند.
- اینترفرون‌های نوع I باعث ماندن لنفوسیت‌ها در گره‌های لنفی می‌شود. بنابراین فرصت مواجهه با آنتی‌ژن‌های میکروبی را افزایش می‌دهند. مکانیسم این اثر اینترفرون‌های نوع I القای یک مولکول بر روی لنفوسیت‌ها به نام CD69 است که یک کمپلکس با پذیرندهٔ اسفنگوزین ـ ۱ فسفات (S1PR1) تشکیل می‌دهد و بروز سطحی آن را کاهش می‌دهد. در فصل ۳ اشاره شد که لنفوسیت از بافت‌های لنفاوی با واسطه اتصال S1P به S1PR1 خارج می‌شود. بنابراین کاهش S1PR1 خروج از بافت‌های لنفاوی را مهار می‌نماید و لنفوسیت‌ها را در اندام‌های لنفاوی نگه می‌دارد.
- اینترفرون‌های نوع I فعالیت سیتوتوکسیک سلول‌های NK و CTL های $CD8^+$ را افزایش می‌دهند و تمایز سلول‌های T بکر به زیر ردهٔ Th1 سلول‌های T یاریگر را تحریک می‌نمایند. این اثرات اینترفرون‌های نوع I، هر دو ایمنی ذاتی و آداپتیو را علیه عفونت‌های داخل سلولی، از جمله ویروس‌ها و برخی باکتری‌ها افزایش می‌دهد.
- اینترفرون‌های نوع I بروز مولکول‌های MHC کلاس I را افزایش می‌دهند و در نتیجه احتمال شناسایی و کشته‌شدن سلول‌های آلوده ویروسی توسط CTL های $CD8^+$ افزایش می‌یابد. CTL های $CD8^+$ اختصاصی ویروس، پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های ویروس متصل به مولکول‌های MHC کلاس I را روی سطح سلول‌های آلوده شناسایی می‌نمایند (ما جزئیات شناسایی پپتید ـ MHC توسط سلول‌های T و کشتن سلول‌ها را به واسطهٔ CTL در فصول ۶ و ۱۱ بحث خواهیم کرد). بنابراین با افزایش مقدار MHC کلاس I سنتز شده توسط سلول آلوده به ویروس، اینترفرون‌های نوع I تعداد کمپلکس پپتید ویروسی ـ MHC کلاس I را بر سطح سلول افزایش می‌دهند و در نتیجه CTL ها می‌توانند آنها را شناسایی و به آنها پاسخ دهند. نتیجه نهایی، افزایش کشتن سلول‌های آلوده به ویروس و از بین‌رفتن عفونت‌های ویروسی می‌باشد.

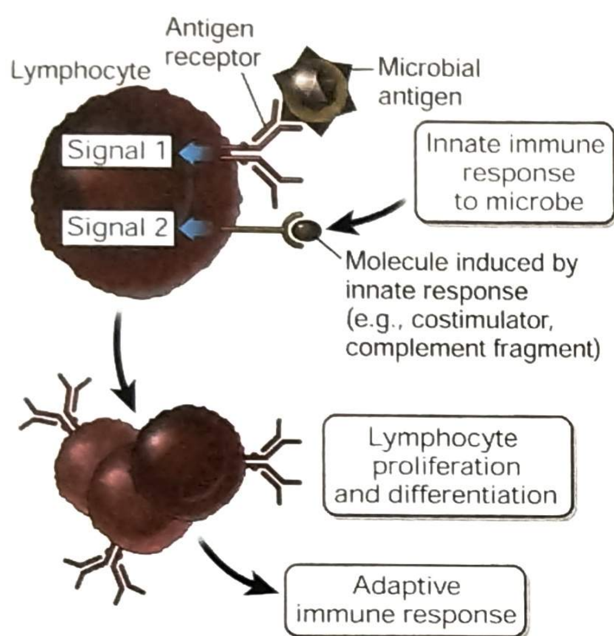
بنابراین فعالیت‌های اصلی اینترفرون نوع I به صورت هماهنگ با یکدیگر علیه عفونت‌های ویروسی مبارزه می‌نمایند. بیماران مبتلا به بیماری شدید COVID-19 ایجاد شده توسط ویروس SARS-CoV-2 اغلب نقایصی را

در اینترفرون نوع I نشان می‌دهند. در حدود ۱۰ درصد بیماران با بیماری شدید اتوآنتی‌بادی‌هایی را بر علیه اینترفرون نوع I خود تولید می‌کنند (که ممکن است عفونت را پیش‌بینی کند)، و ۳/۵ تا ۴ درصد دیگر موتاسیون‌های ارثی دارند که تولید IFNI یا سیگنالینگ آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. موش‌های حذف ژن شدهٔ فاقد پذیرنده برای اینترفرون‌های نوع I به عفونت‌های ویروسی مستعد می‌باشند. IFN-α به عنوان یک عامل ضدویروس در برخی اشکال هپاتیت ویروسی استفاده بالینی می‌شود. IFN-α همچنین جهت درمان برخی تومورها احتمالاً به دلیل تقویت فعالیت CTL یا ممانعت از تکثیر سلول استفاده می‌شود. IFN-β جهت درمان مالتیپل اسکلروزیس به کار می‌رود اما مکانیسم اثرات سودمند آن در این بیماری مشخص نمی‌باشد.

حفاظت در برابر ویروس‌ها تا حدودی به دلیل فعال‌شدن مسیرهای داخلی (intrinsic) مرگ آپوپتوزی در سلول‌های آلوده و افزایش حساسیت به القاءکننده‌های خارجی (extrinsic) آپوپتوز می‌باشد. پروتئین‌های ویروسی سنتز شده در سلول‌های آلوده ممکن است بد تا خورده (misfolded) باشند و تجمع آنها یک پاسخ پروتئینی تا نخورده را تحریک می‌کند. اگر تجمع پروتئین بد تا خورده اصلاح نشود ممکن است به آپوپتوز سلول‌های آلوده منتهی شود. علاوه بر این سلول‌های آلوده ویروسی به آپوپتوز القاءشده با TNF حساس می‌باشند. مقدار زیادی TNF علاوه بر اینترفرون‌های نوع I، توسط سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئید و ماکروفاژها در پاسخ به عفونت‌های ویروسی ساخته می‌شود. پذیرندهٔ نوع TNF I هر دو مسیر پیش‌التهابی و پیش آپوپتوزی را به کار می‌گیرد، و عفونت ویروسی می‌تواند این تعادل را به سمت آپوپتوز تغییر دهد.

تحریک ایمنی آداپتیو

پاسخ ایمنی ذاتی سیگنال‌هایی تولید می‌کند که به صورت هماهنگ با آنتی‌ژن، تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های T و B اختصاصی آنتی‌ژن را تحریک می‌نماید. به علت اینکه پاسخ ایمنی ذاتی دفاع اولیه علیه میکروب‌ها را ایجاد می‌نماید، پاسخ ایمنی آداپتیو را نیز به راه می‌اندازد. فعال‌شدن لنفوسیت‌ها نیازمند دو سیگنال مجزا می‌باشد، اولین سیگنال آنتی‌ژن و سیگنال دوم مولکول‌هایی هستند که



شکل ۱۹-۴. تحریک ایمنی آداپتیو توسط پاسخ‌های ایمنی ذاتی. شناسایی آنتی‌ژن توسط لنفوسیت‌ها، سیگنال ۱ برای فعال‌شدن لنفوسیت‌ها را فراهم می‌کند و مولکول‌های القاء شده در سلول‌های میزبان در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها، سیگنال ۲ را ایجاد می‌کنند. در این شکل، لنفوسیت‌ها، سلول‌های B هستند اما همین اصول درباره لنفوسیت‌های T صادق است. ماهیت سیگنال‌های دوم برای لنفوسیت‌های B و T متفاوت است و در فصول بعدی شرح داده می‌شوند.

در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها یا سلول‌های آسیب دیده تولید می‌شوند (شکل ۱۹-۴). این عقیده، **فرضیه دو سیگنال** (two-signal hypothesis) جهت فعال‌شدن لنفوسیت نامیده می‌شود. ضرورت حضور آنتی‌ژن (سیگنال ۱) این اطمینان را ایجاد می‌نماید که پاسخ ایمنی ایجاد شده اختصاصی می‌باشد. ضرورت حضور سیگنال‌های اضافی ایجاد شده توسط واکنش‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها (سیگنال ۲) تضمین می‌کند که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو زمانی القاء شوند که یک عفونت خطرناک حضور داشته باشد و زمانی که لنفوسیت‌ها آنتی‌ژن‌های بی‌ضرر همچون آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌نمایند، فعال نشوند. مولکول‌های تولید شده در طی واکنش‌های ایمنی ذاتی که به عنوان سیگنال‌های دوم برای فعال‌شدن لنفوسیت‌ها عمل می‌نمایند شامل کمک محرک‌ها (برای سلول‌های T)،

سایتوکاین‌ها (برای سلول‌های T و B) و فرآورده‌های شکسته شدهٔ کمپلمان (برای سلول‌های B) می‌باشند. ما به ماهیت سیگنال‌های دوم برای فعال شدن لنفوسیت‌ها در فصول ۹ و ۱۲ اشاره خواهیم کرد.

سیگنال‌های دوم تولید شده در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌های مختلف، نه تنها شدت پاسخ‌های ایمنی آداپتیو بعدی را افزایش می‌دهد بلکه ماهیت پاسخ آداپتیو را تحت تأثیر قرار می‌دهد. عملکرد اصلی ایمنی با واسطه سلول T، فعال کردن ماکروفاژها جهت کشتن میکروب‌های داخل سلولی و القای پاسخ‌های التهابی حاد قوی است؛ بنابراین یک جمعیت به اندازه کافی بزرگ از فاگوسیت‌ها به جایگاه عفونت فرا خوانده می‌شوند. زمانی که سلول‌های دندریتیک یا فاگوسیت‌ها با میکروب‌ها برخورد می‌کنند، TLR ها و سایر پذیرنده‌های شناساگر الگو باعث تحریک ترشح سایتوکاین‌ها می‌شود و بروز ملکول‌هایی را به نام کمک محرک‌ها بر روی سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن القا می‌کنند، که همه این موارد فعال‌شدن سلول T را افزایش می‌دهند (فصل ۹ را ببینید). بنابراین در ماکروفاژها پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌ها پاسخ سلول T آداپتیو را تحریک می‌کند که به ماکروفاژها جهت تخریب چنین میکروب‌هایی کمک می‌کند.

در مقابل، تعداد زیادی از میکروب‌های خارج سلولی که وارد خون می‌شوند، مسیر آلترناتیو کمپلمان را فعال می‌نمایند، و برخی از محصولات پروتئولیتیک حاصل از فعال‌شدن کمپلمان تولید آنتی‌بادی‌ها توسط لنفوسیت‌های B را افزایش می‌دهند (فصل ۱۲ را ببینید). این آنتی‌بادی‌ها باکتری‌ها را اپسونیزه می‌کنند و در نتیجه باعث پیشبرد فاگوسیتوز میکروب‌ها توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها یا کشتن میکروب‌ها توسط مکانیسم‌های وابسته به کمپلمان می‌شوند. بنابراین میکروب‌های با منشأ خونی (blood-borne)، نوعی از پاسخ ایمنی ذاتی (فعال‌سازی کمپلمان) را القاء می‌کنند که پاسخ ایمنی آداپتیو طراحی شده برای ریشه‌کنی پاتوژن‌های خارج سلولی را تحریک کند.

سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌ها در جریان پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها یا آسیب سلولی، تکثیر و تمایز لنفوسیت‌ها را در پاسخ‌های ایمنی آداپتیو تحریک می‌نمایند. نمونه‌هایی از سایتوکاین‌های ترشح شده در طول واکنش‌های ایمنی ذاتی که روی سلول‌های B، سلول‌های $T\,CD4^+$ و $T\,CD8^+$ عمل می‌نمایند، در اینجا ذکر می‌شود. قبلاً به این سایتوکاین‌ها اشاره کردیم و جزئیات نقش آنها در پاسخ‌های لنفوسیت در فصول بعدی بحث خواهد شد.

- IL-12 تمایز سلول‌های $T\,CD4^+$ بکر به زیر ردهٔ Th1 سلول‌های اجرایی (فصل ۱۰ را ببینید) و تمایز سلول‌های $T\,CD8^+$ بکر را به CTLها تحریک می‌کند.
- IL-1، IL-6 و IL-23 تمایز سلول‌های $T\,CD4^+$ بکر به زیر ردهٔ Th17 سلول‌های اجرایی را تحریک می‌نمایند (فصل ۱۰ را ببینید).
- IL-25، IL-33 و TSLP تمایز سلول‌های $T\,CD4^+$ بکر را به زیر ردهٔ Th2 سلول‌های اجرایی تحریک می‌کنند.
- IL-15 بقای سلول‌های $T\,CD8^+$ خاطره‌ای را افزایش می‌دهد.
- IL-6 بقای پلاسماسل‌های تولیدکننده آنتی‌بادی را افزایش می‌دهد (فصل ۱۲ را ببینید).

ادجوانت‌ها (Adjuvants) موادی هستند که می‌بایست همراه با آنتی‌ژن‌های پروتئینی خالص تجویز شوند تا پاسخ‌های ایمنی قوی وابسته به سلول T را برانگیزند (فصل ۶ را مشاهده نمائید). این مواد از طریق تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی در جایگاه مواجهه با آنتی‌ژن عمل می‌نمایند که ایمنی آداپتیو بعدی را افزایش می‌دهند. ادجوانت‌ها در ایمونولوژی تجربی و در واکسن‌های بالینی مفید می‌باشند. تعداد زیادی از ادجوانت‌های مورد استفاده در آزمایش‌های تجربی، فرآورده‌های میکروبی همچون مایکوباکتریوم کشته شده و LPS می‌باشند که TLR ها را درگیر می‌نمایند. رایج‌ترین ادجوانت مورد استفاده در واکسن‌های انسان، آلوم می‌باشد که از هیدروکسید آلومینیوم یا فسفات آلومینیوم تشکیل شده است و ممکن است از طریق فعال کردن اینفلامازوم عمل کند. CPG، که لیگاند TLR9 است، در برخی از واکسن‌های ویروس هپاتیت B استفاده می‌شود. در بین اثرات مهم آنها، ادجوانت‌ها سلول‌های دندریتیک را فعال می‌نمایند تا مولکول‌های MHC بیشتری بیان نمایند که جزئی از آنتی‌ژن (سیگنال ۱) می‌باشند که سلول‌های T آنها را

شناسایی می‌نمایند. ادجوانت‌ها همچنین بروز کمک محرک‌ها (سیگنال ۲) و سایتوکاین‌های مورد نیاز برای فعال شدن سلول T را افزایش می‌دهند و مهاجرت سلول‌های دندریتیک به گره‌های لنفی، مکانی که سلول‌های T در آنجا مستقر هستند، را تحریک می‌نمایند.

مکانیسم‌های محدود کنندهٔ پاسخ‌های ایمنی ذاتی

گستردگی و طول مدت پاسخ ایمنی ذاتی توسط انواعی از مکانیسم‌های مهاری تنظیم می‌شوند که آسیب‌رسانی بالقوه به بافت‌ها را محدود می‌سازد. در حالی که پاسخ التهابی جهت حفاظت علیه میکروب‌ها با اهمیت می‌باشد، این پاسخ دارای توانایی ایجاد آسیب بافتی و بیماری نیز می‌باشد. چندین مکانیسم جهت ایجاد یک وقفه در التهاب ایجاد شده‌اند و این مکانیسم‌ها همزمان با آغاز التهاب یا مدت زمان کوتاهی پس از آغاز التهاب نقش ایفاء می‌نمایند. علاوه بر این محرک‌های آغازکنندهٔ تعداد زیادی از این مکانیسم‌های کنترلی شامل PAMP ها و DAMP های مشابهی می‌باشند که التهاب را القاء می‌کنند. ما گروه منتخبی از این مکانیسم‌های تنظیمی را شرح خواهیم داد.

IL-10 سایتوکاینی است که توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک تولید می‌شود و فعال‌شدن این سلول‌ها را مهار می‌نماید. IL-10 تولید سایتوکاین‌های التهابی متعددی را توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک فعال شده از جمله IL-1، TNF و IL-12 مهار می‌نماید. به دلیل اینکه IL-10 هم توسط ماکروفاژها و DCها تولید می‌شود و هم اعمال این سلول‌ها را مهار می‌نماید، بنابراین این سایتوکاین یک مثال از تنظیم‌کنندهٔ فیدبکی منفی می‌باشد. ماکروفاژهای فعال شده از مسیر آلترناتیو، IL-10 بیشتری نسبت به ماکروفاژهای فعال شده از مسیر کلاسیک تولید می‌کنند. IL-10 همچنین توسط برخی انواع سلولی غیرلنفاوی (مثل کراتینوسیت‌ها) تولید می‌شود. IL-10 همچنین توسط سلول‌های T تنظیمی تولید می‌شود. ما جزئیات مربوط به IL-10 در این زمینه را در فصل ۱۵ بحث خواهیم کرد. موتاسیون‌هایی که باعث از دست رفتن عملکرد (loss-of-function) پذیرندهٔ IL-10 می‌شود منجر به ایجاد کولیت شدید در حال گسترش در کودکی می‌گردد.

ماکروفاژها یک آنتاگونیست طبیعی برای IL-1 تولید می‌نمایند که از نظر ساختاری مشابه IL-1 است و به پذیرنده‌های مشابهی متصل می‌شود اما از نظر بیولوژی غیرفعال می‌باشد. بنابراین به عنوان یک مهارکنندهٔ رقابتی IL-1 عمل می‌نماید. این آنتاگونیست به این جهت به نام **آنتاگونیست پذیرندهٔ IL-1 (IL-1RA)** نامیده می‌شود. سنتز IL-1RA توسط تعداد زیادی از محرک‌های مشابه که تولید IL-1 را القاء می‌نمایند، تحریک می‌شود. برخی مطالعات در موش‌های فاقد IL-1RA پیشنهاد می‌کند که این سایتوکاین مهاری جهت پیشگیری از بیماری‌های التهابی مفاصل و سایر بافت‌ها، و همچنین یک بیماری نادر که به علت نقص ژنتیکی IL-1RA در انسان‌ها می‌باشد و با التهاب شدید استخوان و پوست مشخص می‌شود، مورد نیاز می‌باشد. IL-1RA نوترکیب به عنوان یک داروی مؤثر در درمان آرتریت روماتوئید و سندرم‌های تب فامیلیال که در آن تولید IL-1 دچار بی‌تنظیمی شده است، گسترش یافته است. تنظیم التهاب با واسطهٔ IL-1 همچنین توسط بروز پذیرندهٔ نوع II انجام می‌شود. این پذیرنده به IL-1 متصل می‌شود اما سیگنال فعال کننده ایجاد نمی‌نماید. این پذیرنده احتمالاً به عنوان یک "تله" (decoy) عمل می‌کند که به صورت رقابتی اتصال IL-1 به پذیرندهٔ سیگنال‌رسان نوع I را مهار می‌نماید.

چندین مسیر سیگنال‌رسانی تنظیمی منفی که سیگنال‌های فعال‌کنندهٔ تولید شده توسط پذیرنده‌های شناساگر الگو و سایتوکاین‌های التهابی را متوقف می‌کنند، وجود دارد. پروتئین‌های مهار کننده سیگنال‌رسانی سایتوکاین SOCS (suppressor of cytokine signaling)، مهارکننده‌های مسیرهای سیگنال‌رسان JAK-STAT متصل به پذیرنده‌های سایتوکاین می‌باشند. سیگنال‌رسانی TLR در ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک بروز پروتئین‌های SOCS را القاء می‌نمایند که پاسخ‌های این سلول‌ها به سایتوکاین‌های اگزوژن همچون اینترفرون‌های نوع I را محدود می‌سازد. پاسخ‌های پیش التهابی سلول‌ها به سیگنال‌رسانی TLR به صورت منفی توسط SHP-1 که یک پروتئین فسفاتاز داخل سلولی تنظیم‌کنندهٔ منفی چندین مسیر سیگنال‌رسان وابسته به تیروزین کیناز در لنفوسیت‌هاست، تنظیم می‌شود.

نمونه‌های دیگری از کینازها و فسفاتازها که سیگنال‌رسانی TLR، NLR و RLR را مهار می‌نمایند و نیز RNAهای مهاری کوچک که تولید بسیاری از میانجی‌های ایمنی ذاتی را مهار می‌کنند، وجود دارد.

خلاصه

- سیستم ایمنی ذاتی خط دفاعی اولیهٔ میزبان علیه میکروب‌ها را قبل از پاسخ‌های ایمنی آداپتیو که نیازمند زمان کافی است به وجود می‌آورد. مکانیسم‌های ایمنی ذاتی پیش از برخورد با میکروبها وجود دارند. اجزاء سلولی سیستم ایمنی ذاتی شامل سدهای اپی‌تلیال، لکوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، لنفوسیت‌ها با پذیرنده‌های آنتی‌ژنی غیرمتغیر و ماست‌سل‌ها) می‌باشند.
- سیستم ایمنی ذاتی از پذیرنده‌های شناساگر الگو همراه با سلول که بر روی غشاءهای پلاسمایی و اندوزومی و در سیتوزول وجود دارد استفاده می‌نماید تا ساختارهایی به نام الگوی‌های مولکولی همراه با پاتوژن (PAMPs) را که بین میکروب‌ها مشترک هستند و بر روی سلول‌های پستانداران حضور ندارند، شناسایی کند. PAMP ها غالباً جهت بقای میکروب‌ها ضروری می‌باشند و بنابراین توانایی میکروب‌ها برای گریز از شناسایی توسط سلول‌های ایمنی ذاتی از طریق ایجاد موتاسیون یا عدم بروز این مولکول‌ها محدود می‌شود. همچنین این پذیرنده‌ها مولکول‌های ساخته شده توسط میزبان را که بروز یا جایگاه آنها نشان‌دهندهٔ آسیب سلولی است، شناسایی می‌نمایند؛ این مولکول‌ها الگوهای مولکولی همراه با آسیب (DAMPs) نامیده می‌شوند.
- TLR های موجود بر سطح سلول و در اندوزوم‌ها یک خانوادهٔ مهم از پذیرنده‌های شناساگر الگو می‌باشند که انواع وسیعی از لیگاندها از جمله اجزای دیوارهٔ سلولی باکتریایی و اسیدهای نوکلئیک میکروبی را شناسایی می‌نمایند. پذیرنده‌های سیتوزولی شناساگر الگو نیز وجود دارند که مولکول‌های میکروبی را شناسایی می‌نمایند. این پذیرنده‌ها شامل RLRها (retinoic acid-inducible gene (RIG)-like receptors) که RNA ویروسی را شناسایی می‌نمایند، CDSها (cytosolic DNA sensors) که DNA میکروبی را شناسایی می‌کنند. NLRها (NOD-like receptors)، که اجزاء دیوارهٔ سلولی باکتری را شناسایی می‌کنند و همچنین به عنوان اجزاء شناسایی کننده بسیاری از اینفلامازوم‌ها مطرح هستند، می‌باشند.
- پذیرنده‌های شناساگر الگو از جمله TLR ها، NLRها و RLR ها با ارسال سیگنال، فاکتور نسخه‌برداری NF-κB را فعال می‌نماید که بروز سایتوکاین‌ها، کمک‌محرک‌ها و سایر ملکول‌های درگیر در التهاب را تحریک می‌کنند. همچنین فاکتورهای نسخه‌برداری IRF (interferon response factor) را فعال می‌کنند که بروز ژن‌های اینترفرون نوع I (IFN) ضدویروسی را تحریک می‌کنند.
- اینفلامازوم، یک مجموعه آنزیمی تخصصی دارای کاسپاز- ۱ است که در پاسخ به طیف وسیعی از PAMP ها و DAMP ها تشکیل می‌شود و از ساختارهای شناسایی کننده، که اغلب پروتئین‌های خانواده NLR هستند، یک آداپتور و آنزیم کاسپاز-۱ تشکیل شده است. عملکرد اصلی اینفلامازوم تولید اشکال فعال سایتوکاین‌های التهابی IL-1 و IL-18 می‌باشد.
- پردازش پروتئین سیتوزولی گاسدرمین به طریق پروتئولیتیک و به واسطه اینفلامازوم منجر به تشکیل منافذ غشایی شده که به عنوان مجرایی برای آزادسازی IL-1 از سلول بوده و همچنین منجر به مرگ سلولی اسموتیک به نام پیروپتوزیس می‌گردد.
- مولکول‌های اجرایی محلول ایمنی ذاتی در پلاسما یافت می‌شوند و شامل پنتراکسین‌ها (مثل CRP)، کولکتین‌ها (مثل لکتین متصل شونده به مانوز [MBL]) و فیکولین‌ها می‌باشند. این مولکول‌ها به لیگاندهای میکروبی متصل می‌شوند و پاکسازی را از طریق مکانیسم‌های وابسته و مستقل از کمپلمان افزایش می‌دهند.
- سلول‌های لنفوئیدی ذاتی سلول‌های با مورفولوژی لنفوسیت و عملکردی مشابه با لنفوسیت‌های T هستند، اما پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T توزیع شده به صورت کلونال را بارز نمی‌کنند. سه زیرگروه ILCها سایتوکاین‌های مشابه سلول‌های T یاریگر Th1، Th2 و

Th17 را ترشح می‌کنند.

- سلول‌های NK، مشابه با لنفوسیت‌های T کشنده (CTLها) اعمال سایتوتوکسیک داشته و IFN-γ ترشح می‌کنند. دفاع در برابر میکروب‌های درون سلولی را میانجیگری می‌کنند و این عمل را با کشتن سلول‌های آلوده و تأمین منبعی از سایتوکاین فعال‌کنندهٔ ماکروفاژها یعنی IFN-γ انجام می‌دهند. شناسائی سلول‌های آلوده توسط سلول NK به وسیلهٔ مجموعه‌ای از پذیرنده‌های فعال‌سازی و مهاری تنظیم می‌شود. پذیرنده‌های مهاری مولکول‌های MHC کلاس I را شناسائی می‌کنند و به همین دلیل سلول‌های NK سلول‌های طبیعی میزبان را نمی‌کشند ولی سلول‌هائی را‌که میزان بروز MHC کلاس I در آنها کاهش یافته است، نظیر سلول‌های آلوده به ویروس را از بین می‌برند.
- سیستم کمپلمان شامل چندین پروتئین پلاسمایی است که پی در پی فعال می‌شوند و از طریق شکست پروتئولیتیک، قطعاتی از پروتئین‌های C3 و C5 تولید می‌شوند که التهاب را پیش می‌برند یا اپسونیزه کردن و فاگوسیتوز میکروب‌ها را تحریک می‌نمایند. فعال‌شدن کمپلمان همچنین منجر به ایجاد منافذ غشایی می‌شود که برخی انواع باکتری‌ها را از بین می‌برد. سیستم کمپلمان بر روی سطوح میکروبی و نه سلول‌های طبیعی میزبان فعال می‌شود زیرا میکروب‌ها فاقد پروتئین‌های تنظیمی مهارکننده کمپلمان می‌باشند. در پاسخ‌های ایمنی ذاتی، کمپلمان عمدتاً به صورت خود به خودی روی سطوح میکروبی و توسط MBL فعال می‌شود تا به ترتیب مسیرهای آلترناتیو و لکتین را آغاز کند.
- دو عملکرد اجرایی اصلی ایمنی ذاتی القای التهاب، شامل تحویل لکوسیت‌های کشندهٔ میکروب و مولکول‌های اجرایی محلول از خون به بافت‌ها و مهار عفونت ویروسی سلول‌ها عمدتاً از طریق اعمال ضدویروسی اینترفرون‌های نوع I می‌باشد. هر دو نوع مکانیسم اجرایی توسط PAMP ها و DAMP ها القاء می‌شوند.
- چندین سایتوکاین تولید شده عمدتاً توسط ماکروفاژهای فعال، سلول‌های دندریتیک (DC)، و سایر سلول‌های ایمنی ذاتی التهاب را میانجی‌گری می‌نمایند. فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) و IL-1 سلول‌های اندوتلیال را فعال می‌کنند، تولید کموکاین را تحریک می‌نمایند و تولید نوتروفیل توسط مغز استخوان را افزایش می‌دهند. هر دو سایتوکاین IL-1 و TNF تولید IL-6 را القاء می‌نمایند و هر سه سایتوکاین اثرات سیستمیک از جمله تب و سنتز پروتئین‌های فاز حاد توسط کبد را میانجی‌گری می‌نمایند. IL-12 و Il-18 تولید سایتوکاین فعال‌کنندهٔ ماکروفاژ با نام IFN-γ توسط سلول‌های NK و سلول‌های T را تحریک می‌نمایند. این سایتوکاین‌ها در پاسخ‌های ایمنی ذاتی به کلاس‌های مختلف میکروب‌ها عمل می‌نمایند و برخی (IL-1، IL-6، IL-12 و IL-18) پاسخ‌های ایمنی آداپتیو دنبال‌کنندهٔ پاسخ‌های ایمنی ذاتی را تغییر می‌دهند.
- نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها (پیش‌ساز ماکروفاژهای بافتی) در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی از خون به جایگاه‌های التهابی مهاجرت می‌نمایند. این مهاجرت به دلیل اثرات سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های بافتی تحریک شده با PAMP و DAMP می‌باشد.
- نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها میکروب‌ها را فاگوسیتوز کرده و با تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، اکسید نیتریک و آنزیم‌ها در فاگولیزوزوم‌ها آنها را می‌کشند. ماکروفاژها سایتوکاین‌هایی نیز تولید می‌کنند که سبب ایجاد التهاب و ترمیم بافت در جایگاه‌های عفونت می‌شوند. فاگوسیتها برای شناسایی و پاسخ‌دهی در برابر فرآورده‌های میکروبی از پذیرنده‌های بسیار مختلفی استفاده می‌کنند که شامل TLRها، لکتین‌های نوع C، پذیرنده‌های رفتگر و پذیرنده‌های N فرمیل متیونین - لوسین - فنیل‌آلانین هستند.
- مولکول‌های تولید شده در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی، ایمنی آداپتیو را تحریک می‌کنند و ماهیت پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را تحت تأثیر قرار می‌دهند. سلول‌های دندریتیک فعال شده توسط میکروب‌ها، سایتوکاین‌ها و کمک محرک‌هایی تولید می‌نمایند که فعال‌شدن سلول T و تمایز به سلول‌های T اجرایی را افزایش می‌دهند. قطعات کمپلمان تولید شده توسط مسیر آلترناتیو، سیگنال‌های ثانویه برای فعال‌شدن سلول B و تولید

آنتی‌بادی فراهم می‌کنند.

- پاسخ‌های ایمنی ذاتی توسط مکانیسم‌های فیدبکی منفی تنظیم می‌شوند که آسیب‌رسانی بالقوه به بافت‌ها را محدود می‌نمایند. IL-10 سایتوکاینی است که توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک تولید می‌شود و فعال‌شدن ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک را مهار می‌نماید. ترشح سایتوکاین التهابی توسط فرآورده‌های ژن اتوفاژی تنظیم می‌شود. مسیرهای سیگنال‌رسان منفی، سیگنال‌های فعال‌کننده تولید شده توسط پذیرنده‌های شناساگر الگو و سایتوکاین‌های التهابی را بلوک می‌کنند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Pattern Recognition Molecules

Chen G, Shaw MH, Kim YG, Nunez G. Nod-like receptors: role in innate immunity and inflammatory disease. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:365–398.

Dambuza IM, Brown GD. C-type lectins in immunity: recent developments. *Curr Opin Immunol.* 2015;32:21–27.

Evavold CL, Kagan JC. Inflammasomes: threat-assessment organelles of the innate immune system. *Immunity.* 2019;51:609–624.

Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like receptors and the control of immunity. *Cell.* 2020;180:1044–1066.

Goubau D, Deddouche S, Reis e Sousa C. Cytosolic sensing of viruses. *Immunity.* 2013;38:855–869.

Hornung V, Latz E. Intracellular DNA recognition. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:123–130.

Hu MM, Shu HB. Innate immune response to cytoplasmic DNA: mechanisms and diseases. *Annu Rev Immunol.* 2019;38:79–98.

Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity.* 2011;34:637–650.

Kesavardhana S, Malireddi RKS, Kanneganti TD. Caspases in cell death, inflammation, and gasdermin-induced pyroptosis. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:567–595.

Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell.* 2014;157:1013–1022.

*Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, et al. The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in Drosophila adults. *Cell.* 1996;86:973-983. *(The discovery that the Drosophila signaling protein Toll and its ligand are required for antifungal immunity in the fly led to the elucidation of Toll-like receptors as fundamental components in mammalian innate immunity. Hoffmann received the Nobel Prize for this discovery. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2011/hoffmann/lecture.*)*

Ma Z, Ni G, Damania B. Innate sensing of DNA virus genomes. *Annu Rev Virol.* 2018;5:341–362.

*Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1-beta. *Mol Cell.* 2002;10:417–426 *(The first description of the molecular structure and function of an inflammasome.)*

*Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway Jr CA. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature.* 1997;388:394–397 *(The first demonstration that activation of an innate pattern recognition receptor induced expression of molecules required for initiation of adaptive immune responses.)*

Osorio F, Reis e Sousa C, Myeloid C-type lectin receptors in pathogen recognition and host defense. *Immunity.* 2011;34:651–664.

Place DE, Kanneganti TD. Recent advances in inflammasome biology. *Curr Opin Immunol.* 2018;50:32–38.

*Poltorak A, He X, Smirnova I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HEJ and C57BL/10SCCR mice: mutations in TLR4 gene. *Science.* 1998;282:2085-2088. *(The first demonstration that bacterial lipopolysaccharide, a potent inducer of innate immune responses, binds to a TLR. Beutler received the Nobel Prize for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2011/beutler/lecture.*)*

Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:477–489.

Tan X, Sun L, Chen J, Chen ZJ. Detection of microbial infections through innate immune sensing of nucleic acids. *Annu Rev Microbiol.* 2018;72:447–478.

Yoneyama M, Onomoto K, Jogi M, et al. Viral RNA detection by RIG-I-like receptors. *Curr Opin Immunol.* 2015;32:48–53.

Soluble Effector Molecules of Innate Immunity

Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:157–183.

Howard M, Farrar CA, Sacks SH. Structural and functional diversity of collectins and ficolins and their relationship to disease. *Semin Immunopathol.* 2018;40:75–85.

Mookherjee N, Anderson MA, Haagsman HP, Davidson DJ. Antimicrobial host defence peptides: functions and clinical potential. *Nat Rev Drug Disc.* 2020;19:311–332.

Murugaiah V, Tsolaki AG, Kishore U. Collectins: innate immune pattern recognition molecules. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1204:75–127.

Cells of the Innate Immune System

Castanheira FVS, Kubes P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Blood.* 2019;133:2178–2185.

Kadri N, Wagner AK, Ganesan S, et al. Dynamic regulation of NK cell responsiveness. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016;395:95–114.

Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:159–175.

Lancaster CE, Ho CY, Hipolito VEB, et al. Phagocytosis: what's on the menu? (1). *Biochem Cell Biol.* 2019;97:21–29.

Lemke G. How macrophages deal with death. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:539–549.

Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:123–147.

Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:723–737.

Ng LG, Ostuni R, Hidalgo A. Heterogeneity of neutrophils. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:255–265.
Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:134–147.
Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nat Med.* 2015;21:698–708.
Vivier E, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells: 10 years on. *Cell.* 2018;174:1054–1066.
Zhou J, Tian Z, Peng H. Tissue-resident NK cells and other innate lymphoid cells. *Adv Immunol.* 2020;145:37–53.
Zook EC, Kee BL. Development of innate lymphoid cells. *Nat Immunol.* 2016;17:775–782.

Functional Responses of Innate immunity: Inflammation, Cell Death, and Antiviral Responses

Abe T, Marutani Y, Shoji I. Cytosolic DNA-sensing immune response and viral infection. *Microbiol Immunol.* 2019;63:51–64.
Hornung V, Hartmann R, Ablasser A, Hopfner KP. OAS proteins and cGAS: unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:521–528.
Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:159–175.
Liu X, Lieberman J. Knocking 'em dead: pore-forming proteins in immune defense. *Annu Rev Immunol.* 2020;39:455–485.
Majzoub K, Wrensch F, Baumert TF. The innate antiviral response in animals: an evolutionary perspective from flagellates to humans. *Viruses* 2019;11:758.
Netea MG, Dominguez-Andres J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:375–388.
Zindel J, Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:493–518.

Diseases Caused by Innate Immunity

Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369:840–851.
Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol.* 2017;18:832–842.
Savic S, Caseley EA, McDermott MF. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:222–237.

جدول ۱-۳. مولکول‌های چسبندگی لکوسیت ـ اندوتلیال اصلی

خانواده	مولکول	توزیع	لیگاند (مولکول؛ نوع سلول)
سلکتین	P-selectin (CD62P)	اندوتلیوم فعال شده توسط هیستامین یا ترومبین	سیالیل لوئیس X روی PSGL-1 و سایر گلیکوپروتئین‌ها؛ نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های T (اجرایی، خاطره‌ای)
	E-selectin (CD62E)	اندوتلیوم فعال شده توسط سایتوکاین‌ها (IL-1, TNF)	سیالیل لوئیس X (برای مثال CLA-1) روی گلیکوپروتئین‌ها؛ نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های T (اجرایی، خاطره‌ای)
	L-selectin (CD62L)	نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های T (بکر و خاطره‌ای مرکزی)، سلول‌های B (بکر)	سیالیل لوئیس PNAd/X روی GlyCAM-1، CD34، MadCAM-1، سایرین؛ اندوتلیوم (HEV)
اینتگرین	LFA-1 (CD11aCD18)	نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های T (بکر، اجرایی، خاطره‌ای)، سلول‌های B (بکر)	ICAM-1 (CD54)، ICAM-2 (CD102)؛ اندوتلیوم (با فعال‌شدن سایتوکاینی تنظیم افزایشی می‌یابند).
	Mac-1 (CD11bCD18)	نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک	ICAM-1 (CD54)، ICAM-2 (CD102)؛ اندوتلیوم (با فعال‌شدن سایتوکاینی تنظیم افزایش می‌یابند).
	VLA-4 (CD49aCD29)	مونوسیت‌ها، سلول‌های T (بکر، اجرایی، خاطره)	VCAM-1 (CD106)؛ اندوتلیوم (با فعال‌شدن سایتوکاینی تنظیم افزایشی می‌یابند).
	$\alpha_4\beta_7$ (CD49dCD29)	مونوسیت‌ها، سلول‌های T (لانه گزینی روده‌ای، بکر، اجرایی، خاطره‌ای)، سلول‌های B (لانه گزینی روده‌ای)	VCAM-1 (CD106)، MadCAM-1؛ اندوتلیوم در روده و بافت‌های لنفاوی همراه روده

CLA-1, cutaneous lymphocyte antigen 1; GlyCAM-1, glycan-bearing cell adhesion molecule 1; HEV, high endothelial venule; ICAM-1, intracellular adhesion molecule 1; IL-1, interleukin-1; LFA-1, leukocyte function-associated antigen 1; MadCAM-1, mucosal addressin cell adhesion molecule 1; PNAd, peripheral node addressin; PSGL-1, P-selectin glycoprotein ligand 1; TNF, tumor necrosis factor; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1; VLA-4, very late antigen 4.

سلول‌های اندوتلیال پوشاننده وریدچه‌های پس مویرگی را میانجی‌گری می‌کنند (جدول ۱-۳). دومین‌های (domains) خارج سلولی سلکتین‌ها مشابه لکتین‌های نوع C (C-type lectins) هستند که به دلیل متصل‌شدن به ساختارهای کربوهیدراتی (لکتین‌ها پروتئین‌های متصل شونده به کربوهیدرات می‌باشند) به صورت وابسته به کلسیم، به این نام خوانده می‌شوند. سلکتین‌ها و لیگاندهای آنها بر سطح لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شوند. به گونه‌ای مهم، بیان سلکتین‌ها و لیگاندهای آنها تحت اثر سایتوکاین‌های تولید شده در موضع آسیب و عفونت افزایش می‌یابد و این یکی از مکانیسم‌هایی است که منجر به فراخونی لکوسیت‌ها به موضع التهاب می‌شود.

سلول‌های اندوتلیال دو نوع از سلکتین‌ها به نام **P-selectin** (CD62P) و **E-selectin** (CD62E) را بارز می‌کند. P-selectin به این دلیل نامیده می‌شود که اولین بار روی پلاکت‌ها یافت شد و این مولکول در گرانول‌های سیتوپلاسمی سلول‌های اندوتلیال ذخیره می‌شود و در پاسخ به هیستامین ترشح شده از ماست‌سل‌ها و ترومبین تولید